

THESIS

AMSTERDAM

1934

OVER DE LYMPHSTROOM
IN DE ZENUW



J. D. MULDER

OVER DE LYMPHSTROOM IN DE ZENUW

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING
VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEES-
KUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM,
OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS,
Dr. H. A. VAN BAKEL, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER GODGELEERDHEID, IN HET
OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER
UNIVERSITEIT OP WOENSDAG 11 JULI 1934, DES
NAMIDDAGS TE 4½ URE,

door

JAN DERK MULDER

//
Geboren te Haarlem.

STAMPED LIBRARY

DE WESTERTOREN — AMSTERDAM 1934
PRINSENGRACHT 407

Ja

468019

YHAEELI GHOTYATZ

Aan mijn ouders.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

De gelegenheid, die het verschijnen van dit proefschrift mij biedt, grijp ik gaarne aan om allen, die aan mijn academische vorming deel hebben gehad, mijn dank te betuigen.

Hooggeleerde Woerdeman, Hooggeschatte Promotor, zeer heb ik het op prijs gesteld dat ik eenige jaren als Uw assistent en, zij het slechts kort, als Uw prosector, aan het werk in Uw laboratorium heb mogen deelnemen. Dat gij mij na de beëindiging van mijn assistentschap in de gelegenheid hebt gesteld, dit proefschrift te voltooien, stemt mij bijzonder dankbaar. Uw voortdurende belangstelling in mijn werk was mij daarbij tot groote steun.

Voor de prettige samenwerking met vele assistenten en de hulpvaardigheid van het technisch personeel van het ontleedkundig laboratorium, die ik in de loop van vele jaren mocht ondervinden, ben ik zeer erkentelijk. De geest van vriendschap, die er in de dagelijksche omgang heerschte, was mij iets kostbaars, dat ik niet vergeten zal.

INHOUD:

A. Inleiding.	Blz. 11
B. Historisch overzicht.	„ 12
I. Bouw van de omhulsels der zenuwen.	„ 12
II. Postmortale injectie in zenuwen.	„ 14
III. Vaatverzorging der zenuwen.	„ 19
IV. Het vraagstuk van de lymphstroom.	„ 21
1) inleiding	„ 21
2) tetanus	„ 22
3) „neuritis ascendens”.	„ 26
4) verplaatsing van reagentia, kleurstoffen en Röntgencontraststoffen langs zenuwen	„ 28
C. Experimenteel gedeelte.	„ 34
I. Techniek en materiaal.	„ 34
II. Uitkomsten der proeven.	„ 36
1) injectie van vloeistoffen binnen het perineurium van de zenuw.	„ 37
2) dépôts van kleurstoffen naast zenuwen.	„ 47
3) intramusculaire injectie van verschillende oplossingen.	„ 49
4) subarachnoïdale injectie.	„ 51
D. Conclusies.	„ 54
E. Zusammenfassung.	„ 57
F. Geraadpleegde literatuur.	„ 62

Reeds lang wordt aangenomen, dat in de perifere zenuwen spleetvormige ruimten bestaan, waarvan de wanden met endotheel bekleed zijn. Dit wekt op zich zelf reeds het vermoeden, dat een lymphstroom*) in de zenuw zou bestaan. Versterkt wordt dit vermoeden door tal van gegevens uit de pathologie; een algemeen bekend voorbeeld is het vervoer van tetanustoxine, door de zenuw, naar het centrale zenuwstelsel.

Vele onderzoekers hebben getracht deze onderstelde lymphstroom in het experiment aan te toonen, en de meeste van hen kwamen inderdaad tot de conclusie, dat er een centripetale („ascendeerende”) lymphstroom in de zenuw bestaat. Zelfs spreekt een Japansch onderzoeker (YUIEN 1928), op grond van zijn proeven, van een centripetale lymphstroom in de motorische en een centrifugale in de sensibele zenuwen. YUIEN's onderstelling heeft iets aantrekkelijks: er wordt immers door verklaard, waarom het tetanustoxine alleen de motorische neuronen in het rugge-merg aantast, en de sensibele ongemoeid laat.

Door anderen wordt echter het bestaan van een lymphstroom en zelfs de aanwezigheid van de bovengenoemde ruimten in de zenuwen in twijfel getrokken. Daarom leek een hernieuwd onderzoek gewenscht, dat zich met de volgende vragen bezig moest houden:

- 1°. bestaan er ruimten in de zenuw, waarin zich een lymphstroom kan bewegen, en hoe is dan de uitbreiding van deze ruimten, vooral met het oog op een eventueele samenhang ervan met het lymphvaatstelsel buiten de zenuw en met de ruimten om het centrale zenuwstelsel;
- 2°. kan men in de bedoelde ruimten in de zenuwen bij proefdieren op overtuigende wijze een lymphstroom aantonen, en zoo ja, hoe is deze stroom gericht?

*) Gemakshalve en bij gebrek aan een betere term gebruik ik het woord lymphstroom voor de te bespreken vochtstroomingen in de zenuw. Het zou beter zijn het woord lympe alleen voor de inhoud van echte lymphvaten te gebruiken; de vloeistof in de zenuw zou geen lympe behoeven te zijn, evenmin als b.v. de liquor cerebrospinalis dit is.

I. BOUW VAN DE OMHULSULS DER ZENUWEN.

Een uitvoerig overzicht over de oudere literatuur is te vinden bij KEY en RETZIUS (Studien in der Anatomie des Nerven-systems und des Bindegewebes. Stockholm 1876). In een hoofdstuk „Das Bindegewebe und die Saftbahnen der cerebrospinalen Nerven” in deel II van de Studien geven zij een beeld van de bouw der zenuwomhulsels, waarvan ik hier kort een en ander weergeef (vgl. fig. 1).

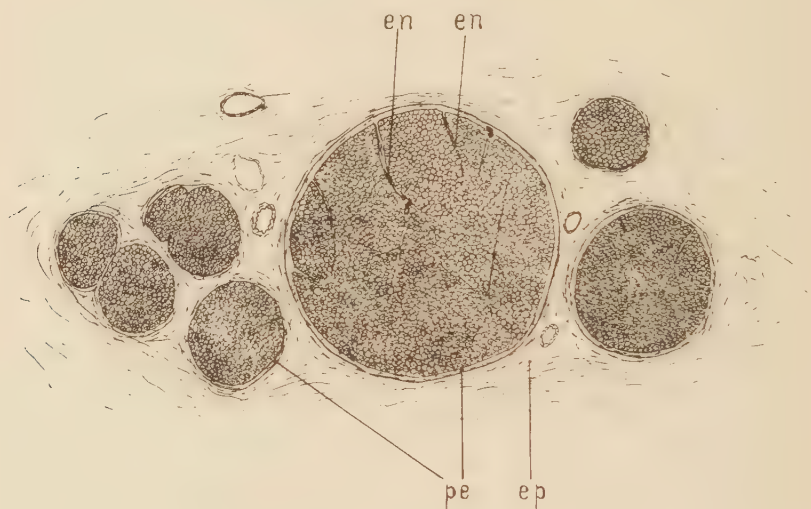


Fig. 1.

Dwarse doorsnede door de n. ischiadicus van een konijn. Vergr. 50 $\times$.
en endoneurium, pe perineurium, ep epineurium.

Elke grootere zenuw bestaat uit een aantal macroscopisch zichtbare bundels, die een zekere zelfstandigheid hebben en zelf niet in kleinere zelfstandige bundels gesplitst kunnen worden. Kleine zenuwen bestaan uit slechts één dergelijke bundel. Elk van deze bundels heeft nu een eigen bindweefselhuls, die uit eenige concentrische bindweefsellamellen is opgebouwd. De lamellen bestaan uit een homogene grondstof, waarin collagene vezels liggen ingebed, die hoofdzakelijk circulair loopen. Daarnaast komen ook elastische vezels voor. Dit geheel wordt nu door KEY en RETZIUS perineurium genoemd, in tegenstelling tot het

bindweefsel, dat in elke zenuwbundel tusschen de afzonderlijke zenuwvezels, dus binnen de perineurale scheede, ligt en dat zij endoneurium noemen. Dit laatste vormt fibrillaire scheeden om de zenuwvezels, en bovendien de z.g.n. endoneurale lamellen, die met de perineurale samenhangen en dezelfde structuur hebben als deze.

De afzonderlijke bundels van een grootere zenuw worden nu tot één geheel vereenigd door grovere bindweefsellamellen, waarvan de vezels in hoofdzaak longitudinaal loopen; dit is het epineurium van KEY en RETZIUS. Het gaat aan zijn buitenzijde geleidelijk in het losse bindweefsel van de omgeving over. Ook kleine zenuwstammetjes, die slechts uit één enkele bundel bestaan, hebben buiten het perineurium nog een bekleeding met epineurium, dat zich van het perineurium duidelijk onderscheidt.

Alle genoemde bindweefsellamellen nu hebben aan beide zijden volgens KEY en RETZIUS een volledige endotheelbekleeding en zijn door capillaire spleten van elkander en van de zenuwvezels zelf gescheiden. Slechts hier en daar hangen ze samen door bindweefselvezels, die van de eene lamel in de andere overgaan. Wil men al deze spleten in endo-, peri- en epineurium als lymphruimten opvatten, zooals KEY en RETZIUS dat doen, dan is hier dus voor een eventueele lymphstroom plaats genoeg.

De samenhang tusschen het bindweefsel der zenuwen en de meningen stellen KEY en RETZIUS als volgt voor: dura en arachnoidea zetten zich eerst gescheiden om de wortels voort, waar deze de meningen passeeren en vormen perifeerwaarts door versmelting het perineurium, dat de ventrale wortel en het ganglion spinale elk afzonderlijk omgeeft.

Tot zoover het beeld dat KEY en RETZIUS van de bouw der zenuwhulsels geven. Latere onderzoekingen brengen er wel eenige verandering in; zoo meent b.v. GUYON (1932), dat het perineurium alleen met de arachnoidea en niet met de dura samenhangt; het zou dezelfde structuur hebben als de arachnoidea. In de n. ischiadicus van het konijn bestaat volgens deze auteur het perineurium uit drie of vier dunne lamellen, die uit een fijn kantwerk van reticulinevezels zijn opgebouwd, welke met de longitudinale vezels van het endoneurium samenhangen. Zoowel peri- als endoneurium zouden zijn „d'origine Schwannienne”, dus van ectodermale

oorsprong, in tegenstelling tot het epineurium, dat uit mesenchym ontstaat.

PH. STÖHR Jr. geeft in v. MÖLLENDORFF'S „Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen" slechts een korte beschrijving van het bindweefsel der zenuwen, wat de endotheel-lagen betreft zegt hij b.v. alleen, dat het perineurium „neben den faserigen Elementen auch eine Menge glatter Endothelzellen enthält"; en iets verder: „Von Endothel ausgekleidete Lymphbahnen scheint es im Nerven nicht zu geben".

II. POSTMORTALE INJECTIE IN ZENUWEN.

Men heeft door injecties in zenuwen post mortem getracht de lymphwegen daarin te onderzoeken. KEY en RETZIUS toonden aan, dat vloeistoffen zich langs de door hen beschreven peri- en endoneurale spleten over groote afstanden konden verplaatsen. Ook vroegere onderzoekers hadden zich trouwens reeds met het injicieeren van zenuwen beziggehouden, maar het kwikzilver dat zij gebruikten liet het maken van microscopische praeparaten niet toe. KEY en RETZIUS maakten nu gebruik van gekleurde gelatine of van asphaltchloroform, en konden daardoor in microscopische coupes nagaan, waar de ingespoten massa's lagen.

Injicieerde men nu de zenuw door middel van een scherpe canule, die door de bindweefselhuls heen gestoken werd, dan bleek het, dat zich de perineurale spleten het vaakst en gemakkelijkst vulden, terwijl slechts op enkele plaatsen ook de spleten in het endoneurium werden opgevuld. Meestal vond men dus op een dwarse doorsnede één of meer met injectiemassa gevulde circulaire spleten tusschen de perineurale lamellen, vaak was ook een spleet aan de binnenzijde van het perineurium gevuld, en slechts enkele malen was de massa in het binnenste van de zenuwbundel tusschen de afzonderlijke zenuwvezels ingedrongen.

Nooit zagen KEY en RETZIUS een gewoon lymphvat in de zenuwen, die zij onderzochten, en ook vulde zich nooit een lymphvat buiten de zenuw vanuit de beschreven spleten.

Perifeerwaarts werden vaak de fijnste motorische en sensibele takjes door de injectiemassa gevuld. Ook eindvertakkingen, die nog slechts uit één zenuwvezel bestaan, bezitten n.l. nog een

perineurale scheede, die zich tot aan het eindorgaan voortzet en de kleurstof was vaak tot dicht hierbij ingedrongen, zonder echter ooit het eindorgaan te bereiken.

Even gemakkelijk breidde de vloeistof zich centraalwaarts uit, waarbij in en om het ganglion spinale sploten werden gevuld, welke met die in de zenuw overeenkomen.

Zoowel van het ganglion, als van de ventrale wortel uit drong nu de vloeistof de subarachnoïdale ruimte binnen. Omgekeerd bleek het mogelijk door injecties in de subarachnoïdale ruimte hetzelfde systeem van sploten in de zenuwen te vullen als bij de „Stichinjektion“ in de zenuw zelf. KEY en RETZIUS nemen dan ook een open samenhang aan tusschen de subarachnoïdale ruimte en de sploten in de zenuwen. De subarachnoïdale injecties geschiedden echter onder vrij hoge druk (tot 60 mm. kwik, dat is dus aanzienlijk hooger dan de normale druk van de liquor) en werden gedurende vele uren voortgezet. De mogelijkheid, dat de gevonden communicatie een kunstproduct was, lijkt dus niet uitgesloten.

Latere onderzoeken hebben zich slechts zelden met het injecteren van zenuwen bij het cadaver beziggehouden. In de laatste jaren hebben FUNAOKA en zijn medewerkers het werk van KEY en RETZIUS weer opgevat en uitgebreid. Zij gebruiken de intraneurale injectie voor anatomische en pharmacologische onderzoeken. Voor anatomisch werk (b.v. het macro-microscopisch praepareeren van fijne zenuwvertakkingen) gebruiken zij injecties met de massa van GEROTA met Berlijnsch blauw, en andere oliehoudende, dun vloeibare mengsels, die zich alle zeer gemakkelijk langs de zenuwen verplaatsen. Verder spotten zij contrast-massa's in, die het mogelijk maakten Röntgenfoto's van zenuwen te maken.

Hun beschrijving van de wegen, die de ingespoten vloeistoffen volgen, komt overeen met die van KEY en RETZIUS. Hun techniek was echter wat meer verfijnd, zoodat het soms gelukte sensibele eindorgaantjes te injecteren. Zoo vond b.v. SAKATA bij eenden de in de n. trigeminus ingespoten kleurstof in de lichaampjes van GRANDRY en van HERBST terug, en wel in de bindweefselhuls van die orgaantjes, waarin dus blijkbaar ruimten zijn, die met die in de zenuw samenhangen.

FUNAOKA en YAMADA vonden in spieren, waarvan de zenuw was ingespoten, de kleurstof tot in een spierspoel ingedrongen en tot vlak bij een motorisch eindplaatje.

Wat de samenhang tusschen de peri- en endoneurale ruimten en de subarachnoideale ruimte*) aangaat, hierover verschillen de meeningen. Verscheidene meer recente auteurs meenen, in afwijking van wat KEY en RETZIUS gevonden hebben, dat er geen dergelijke communicatie is. Tot deze laatste behoort o.a. WEED (*Studies on cerebrospinal fluid*, 1914).

WEED gebruikte een oplossing van geel bloedloogzout en ijzerammoniumcitraat in water. Hiervan werd in de loop van eenige uren een hoeveelheid van eenige cc. in de subarachnoideale ruimte van een hond gebracht, waarop, door inspuiten van formol met zoutzuur in de arteriën, Berlijnsch blauw uit het mengsel werd neergeslagen. In de wortels der spinale zenuwen bleek nu het zoutmengsel slechts over zeer korte afstand te zijn ingedrongen. Volgens WEED zijn de wortels door een voortzetting van de subarachnoideale ruimte omgeven, die perifeerwaarts gesloten eindigt, en dus niet met de perineurale ruimten samenhangt. Anders was het bij de hersenzenuwen. De fila olfactoria, de n. opticus en de n. acusticus waren over hun geheele lengte door een laagje Berlijnsch blauw omgeven. Deze zenuwen nemen echter een bijzondere plaats in, omdat zij, zooals algemeen bekend is, door een voortzetting van de subarachnoideale ruimte worden omgeven. Trouwens dit hadden ook KEY en RETZIUS reeds beschreven. Van de fila olfactoria is bovendien merkwaardig, dat zich het ijzerzout van hier uit in een dicht net van lymphvaten in de submucosa en mucosa van het bovenste deel van de neusholte had uitgebreid; deze lymphvaten bleken met de diepe halslymphklieren samen te hangen, die dus langs deze zonderlinge weg opgeloste stoffen uit de liquor aangevoerd kregen.

Belangrijker echter voor mijn onderwerp is wat WEED van de overige hersenzenuwen schrijft: „All the (cranial) nerves show deposits of Prussian blue upon them as they leave the dural envelope, and for varying distances the injection mass can be

*) De subdurale ruimte, waarvan de beteekenis twijfelachtig is, heb ik eenvoudigheidshalve buiten beschouwing gelaten.

traced along them. Eventually, the granules come to lie in the perineural spaces This phenomenon is particularly well shown in the case of the caudal three cranial nerves. The vagus after a routine spinal injection of the ferrocyanide solution shows the blue precipitate usually as far down as the middle of the neck and, in exceptional cases, to the episternal notch. The spinal accessory also, in these typical preparations, exhibits a granular collection for one or two centimeters from the base of the skull. In the case of the twelfth nerve it is not unusual to find the perineural injection passing a considerable distance toward the base of the tongue and, in one exceptional injection, the whole

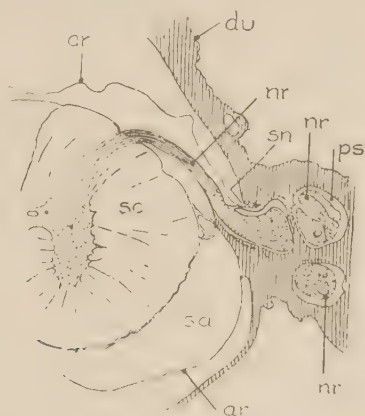


Fig. 2.

Dwarse doorsnede door het ruggemerg van een hond. Vergr. 10 $\times$. Ar arachnoidea, sn „subarachnoidal angle”, du dura, nr spinale wortel, ps perineurale spleet, sa subarachnoïdale ruimte, sc ruggemerg (Uit: Elman, l.c.).

major extent of the nerve showed the Prussian blue precipitate beneath the epineurilemma....”

Dat WEED in tegenstelling tot KEY en RETZIUS geen samenhang vond tusschen de subarachnoïdale ruimte en de perineurale ruimten der spinale zenuwen ligt waarschijnlijk aan de veel lagere druk, die WEED bij zijn injecties toepaste. Wat KEY en RETZIUS vonden zou dan dus een artefact geweest zijn.

ELMAN (1923) heeft bij honden de plaats, waar de spinale wortels de subarachnoïdale ruimte verlaten, nauwkeurig microscopisch onderzocht; in het kort luiden zijn conclusies als volgt

(zie fig. 2 en 3): de arachnoidea van het ruggemerg is aan de uittredende spinale wortels vast aangehecht, zoodat de subarachnoideale ruimte op deze plaats anatomisch volkomen gesloten is. Van een voortzetting van de subarachnoideale ruimte om de zenuw is dus geen sprake en evenmin van een samenhang met

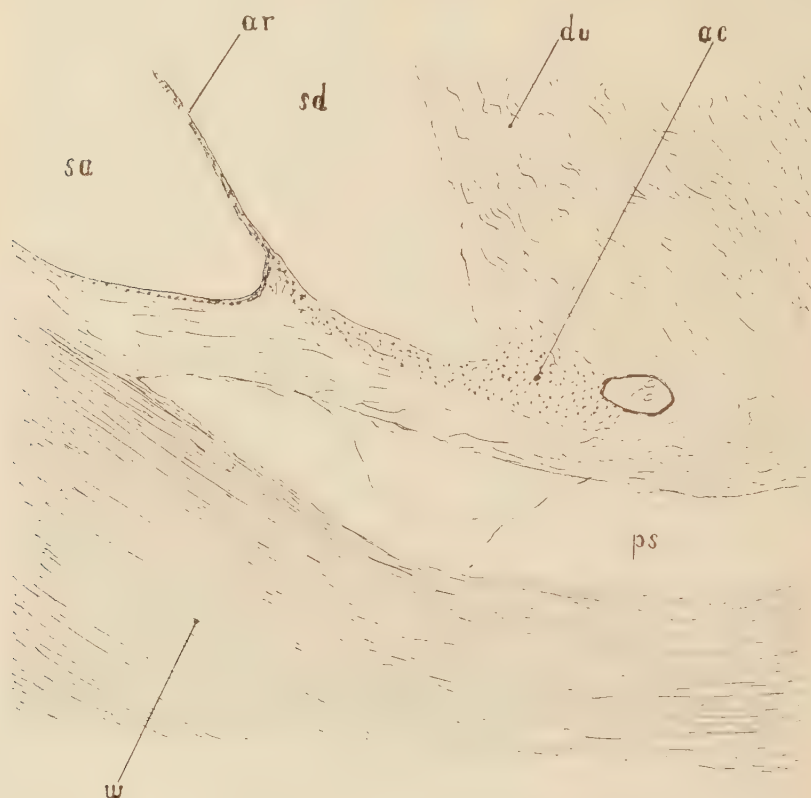


Fig. 3.

De „subarachnoidal angle” van fig. 2 sterker vergroot. Ar arachnoidea, du dura, w spinale wortel, ps perineurale spleet, sa subarachnoideale ruimte, sd subdurale ruimte, ac arachnoideale cellen. naar Elman.

de perineurale ruimten. Trouwens het bestaan van deze laatste bij het levende dier is volgens ELMAN niet bewezen; in sommige van zijn praeparaten ontbraken n.l. de spleten in de zenuw geheel, zoodat hij ze voor kunstproducten houdt. Maar ook physiologisch is er volgens ELMAN geen verband tusschen de liquorruimte en de perifere zenuwen: bij honden, waarbij eenige

cc. liquor door een even groote hoeveelheid van het mengsel van WEED vervangen werden, vond ELMAN het bij de latere fixatie neergeslagen Berlijnsch blauw nooit in de spinale zenuwen. Wel had het ijzerzout de subarachnoïdale ruimte verlaten via celgroepen, die hij voor een soort van villi arachnoïdales aanziet en vandaar was het in het losse bindweefsel buiten de dura en in epidurale venen ingedrongen. Deze „villi” liggen in wat ELMAN noemt de „subarachnoidal angle”, d.w.z. de hoek tusschen arachnoïdes en uittredende wortel (zie fig.); hier zouden n.l. arachnoïdale cellen in de dura ingegroeid zijn en deze zouden de liquor afvoeren op dezelfde wijze als de villi arachnoïdales in de schedel dat doen. Die afvoer zou dus echter niet geschieden naar de perineurale ruimten, doch naar venen en lymphvaten buiten de dura.

Ook Oost-Indische inkt, die subarachnoïdaal ingebracht werd (IWANOF 1928) drong nooit in de spinale zenuwen in; slechts de spinale wortels, zoowel de ventrale als de dorsale, werden ermede gekleurd, tot dicht bij het ganglion spinale. Bij het reeds eerder genoemde onderzoek van FUNAOKA werd echter wel weer samenhang tusschen perineurale en subarachnoïdale ruimten gevonden. Wanneer namelijk b.v. de n. ischiadicus van een konijn in de richting naar het centrale zenuwstelsel werd ingespoten, vulde zich de subarachnoïdale ruimte zeer gemakkelijk; bovendien verliet de ingespoten vloeistof daarbij de subarachnoïdale ruimte weer door de perineurale ruimten van andere zenuwen. Nu is FUNAOKA's methode wel zeer weinig fysiologisch; het onderzoek werd n.l. bij doode dieren en met mengsels van olie en terpentijn en dergelijke stoffen uitgevoerd; bovendien wordt niet opgegeven, hoe hoog de druk bij de injectie gewoonlijk was.

III. VAATVERZORGING DER ZENUWEN.

Het is van belang hier nog iets in te lasseten over de vascularisatie der zenuwen.

In de perifere zenuwen liggen de grootere bloedvaten in het epineurium, tusschen de afzonderlijke zenuwbundels; zij hangen door lange anastomosen zoo met elkander samen, dat een over de geheele lengte van de zenuw communiceerend netwerk van

vaten bestaat. De kleine arteriën, die op verschillende hoogten in de zenuw indringen, zijn uit de naburige grootere arteriestammen afkomstig, zoodat eenzelfde zenuw uit zeer verschillende bronnen gevasculariseerd kan worden, zooals dit b.v. onlangs door Mej. A. B. BUITINK (1933) beschreven is voor de zenuwen der onderste extremiteiten bij menschelijke voeten. MIES (1926) toonde aan, dat de n. ischiadicus bij kikvorschen, behalve uit de arteriën van de achterpooten, ook takjes uit de a. iliaca communis en zelfs direct uit de aorta ontvangt, zoodat ook na afbinden van de a. iliaca communis nog bloed door de n. ischiadicus van de kikvorsch blijft stroomen. Onbekendheid met deze feiten leidde er toe, geleiding van veratrine langs de n. ischiadicus aan te nemen. Wordt n.l. bij een kikker een achterpoot zoo van de romp gescheiden, dat de n. ischiadicus als eenige verbinding tusschen romp en poot overblijft en wordt nu bij dit dier veratrine in de ruglymphzak gebracht, dan blijkt dit gif toch nog zijn werking in de geïsoleerde poot te ontvouwen. MIES vond nu, dat ligatuur van de aorta thoracalis deze werking beletten kon, doordat dan de bloedstroom in de n. ischiadicus geheel tót stilstand gebracht was. (Door de bedoelde vaat Anastomosen in de zenuw kan echter de geleiding van tetanustoxine langs de zenuwen niet verklaard worden).

Echte lymphvaten schijnen binnen het perineurium der zenuwen niet voor te komen. KEY en RETZIUS vermelden nadrukkelijk, dat zij er nooit een gevonden hebben. BARTELS (1909) geeft er geen bespreking van. SHDANOV (1930) en JOSSIFOV (1931) beschrijven wel zeer fijne lymphvaatjes die het epineurium van enkele groote zenuwstammen verlaten, en die zij door „Einstich” in de zenuw konden vullen. Hieruit blijkt echter niet of er lymphcapillairen binnen de afzonderlijke door perineurium omgeven bundels voorkomen, evenmin blijkt of de beschreven vaatjes met de peri- en endoneurale ruimten van KEY en RETZIUS samenhangen. ROUVIÈRE (1932) zegt op grond van het werk van DEFRISE (1930): „les vaisseaux lymphatiques des nerfs ont leur origine dans un réseau fermé interfasciculaire”, en iets verder: „En dehors de ces voies lymphatiques, il existe probablement dans le nerf un courant ascendant...” Er is dus blijkbaar buiten de afzonderlijke zenuwbundels een netwerk van lymph-

capillairen, dat niet met de ruimten binnen het perineurium samenhangt en waaruit lymphcollectoren ontspringen, die de zenuw verlaten.

IV. HET VRAAGSTUK VAN DE ZGN. LYMPHSTROOM.

1) *Inleiding.*

Ook hier kan ik beginnen met te vermelden wat KEY en RETZIUS van meening zijn. Zij uiten zich als volgt: „Wenn also in der That plasmatische Bahnen im Nerven vorhanden sind, scheint es fast unumgänglich das beschriebene Spaltensystem für ein Plasmasystem zu halten“, en iets verder: „Diese Saftbahnen besitzen nun aber, wie die der cerebrospinalen Ganglien, keinen Ablauf direkt nach aussen in das allgemeine Lymphgefässsystem des Körpers. Nie sahen wir nämlich wirkliche Lymphgefässe von denselben aus sich füllen. Dagegen haben sie den mehrfach erwähnten Ablauf gegen die serösen Räume der nervösen Centralorgane hin“. Deze onderzoekers beschikten echter niet over positieve gegevens. Pas de onderzoekingen over de verspreiding van het tetanustoxine in het lichaam toonden aan, dat zich opgeloste stoffen langs de perifere zenuwen naar het centrale zenuwstelsel kunnen verplaatsen. Meer en meer is echter gebleken, dat men hier waarschijnlijk niet met transport door een lymphstroom, maar met een vervoer van het toxine door de axonen zelf heeft te rekenen. Het is verder niet uitgesloten, dat ook enkele andere toxinen, en wel in de eerste plaats dat van de diphtherie, zich langs dezelfde weg naar het centrale zenuwstelsel kunnen begeven. Hiertegenover staat een tweede groep van verschijnselen, waarvan werd ondersteld, dat zij met een lymphstroom in de zenuwen zouden samenhangen, n.l. die van de zgn. neuritis ascendens, waarbij zich bacteriën en hun toxinen langs de zenuwen naar ruggemerg en hersenen begeven. In tegenstelling tot wat men bij tetanus ziet, bestaat hier een echte ontsteking in alle deelen van de zenuw. De rabies, die vaak ten onrechte in één adem met tetanus genoemd wordt, behoort m. i. ook in deze groep thuis, immers ook bij deze ziekte verplaatst zich het virus zelf door de (ontstoken) zenuwen, terwijl bij tetanus de bacterie in de periferie blijft. Een derde groep vormen de gegevens over reagentia, kleurstoffen en Röntgencontraststoffen; op allerhande

wijzen heeft men n.l. getracht een verplaatsing van deze stoffen langs de zenuwen aan te toonen.

2) *Tetanus.*

Volgens QUILLOT (1903), die een historisch overzicht over het tetanusvraagstuk geeft, raadde in 1777 reeds iemand aan, ter voorkoming van tetanus bij verwonding de regionale zenuwen door te snijden. Aan het einde van de vorige eeuw werd evenwel pas aangetoond, dat het tetanustoxine langs de spinale zenuwen het ruggemerg bereikt. Het was echter het uitgebreide experimenteel werk van MARIE en MORAX (1902) en van MEYER en RANSOM (1903), dat een heldere voorstelling gaf omtrent de gang van zaken bij de verspreiding van het tetanustoxine door het perifere en centrale zenuwstelsel. Onderzoekingen van FLETCHER (1903), PERMIN (1914), ASCHOFF en ROBERTSON (1915). ROBERTSON (1916), FRÖHLICH en MEYER (1916), TEALE en EMBLETON (1919) en PONOMAREF (1928), voegden er nog vele details aan toe. Een bespreking van de vele zeer belangwekkende vondsten van deze onderzoekers valt buiten het kader van dit overzicht; ik bepaal mij tot de feiten, die betrekking hebben op het vervoer van tetanustoxine door de spinale zenuwen en hun wortels. Dat deze inderdaad de eenige weg vormen, waarlangs dit toxine ruggemerg en hersenen bereikt, wordt sinds het onderzoek van MARIE en MORAX algemeen aangenomen, op grond van een groot aantal zeer overtuigende proefnemingen.

Wat het *substraat* betreft, waarlangs zich het tetanustoxine in de zenuw voortbeweegt, hierover bestaat nog geen eenstemmigheid. MARIE en MORAX namen op verschillende gronden aan, dat de zenuwvezel zelf, en met name de aescylinder, het toxine vervoert. Ook MEYER en RANSOM kwamen tot deze conclusie. Het belangrijkste argument daarvoor wordt gevormd door proeven, waarbij, na hoge doorsnijding van de n. ischiadicus of destructie van het lumbale merg, tetanustoxine in de achterpoot van het proefdier werd ingespoten: geschiedde de injectie van het toxine (bij een cavia) twee dagen na de doorsnijding, dan nam het perifere stuk van de zenuw het gif nog op, hoewel langzamer dan gewoonlijk (in 24 uur tijds in plaats van in 1 à 2 uur); zes dagen na de doorsnijding werd de n. ischiadicus echter niet meer

toxisch, en deze termijn valt nu samen met de degeneratie van de zenuwvezels! QUILLOT geeft in zijn bespreking van het vraagstuk een ander argument ten gunste van het transport door de axonen; de onderstelling n.l., dat het vervoer door lymphbanen zou geschieden, „explique suffisamment l'afflux du poison dans la région de l'axe gris intéressée, mais la lésion histologique remontant aux noyaux des nerfs moteurs de la région considérée. il est difficile d'admettre ce mode d'infection, les vaisseaux lymphatiques perinerveux n'accompagnant pas leurs nerfs jusque dans l'intimité du système nerveux central". Ook PERMIN gelooft aan het transport door de axonen. ASCHOFF en ROBERTSON, TEALE en EMBLETON, YUIEN (1928) stellen de lymphwegen aansprakelijk.

De snelheid van de verplaatsing door de zenuwen kan men min of meer uit de incubatietijden bij de experimenteele tetanus afleiden: deze berust n.l. voor een groot deel op deze betrekkelijk langzame verplaatsing. Zoo vonden b.v. MEYER en RANSOM, na intramusculaire inspuiting in de achterpoot van een konijn, een incubatie van ongeveer 24 uur, die door injectie in de substantie van het ruggemerg verkort werd tot enkele (2—4) uren. Ook intraneurale injectie geeft eenige verkorting. Het transport door de zenuw schijnt dus wel vele uren in beslag te nemen. (Dit is echter zeer kort in vergelijking met de tijd, die het rabiesvirus noodig heeft voor zijn ascensie door de zenuwen. QUILLOT l.c. geeft hiervoor eenige weken op, wat er wel op wijst, dat tetanus en rabies in dit opzicht niet vergelijkbaar zijn, d.w.z. dat het mechanisme van de ascensie door de zenuw voor deze beide aandoeningen zeer verschillend moet zijn).

Merkwaardig is nu verder, dat blijkbaar alleen de ventrale wortels het tetanustoxine naar het ruggemerg brengen. MEYER en RANSOM waren de eersten, die hierop wezen. Zij zagen n.l. na injectie van zelfs zeer kleine hoeveelheden toxine in de substantie van het ruggemerg van proefdieren vaak een beeld, dat zich bij de gewone tetanus nooit voordoet, n.l. dat van de *tetanus dolorosus*. Hierbij vertoont het proefdier heftige pijnreacties in die huidzônes die door het ingespoten gedeelte van het ruggemerg geïnnerveerd worden. Blijkbaar grijpt in die gevallen het toxine de sensibele neuronen in het ruggemerg aan (de spinale ganglia spelen hierbij

geen rol). Ook door injecties in de dorsale wortels (tusschen ganglion en ruggemerg) konden MEYER en RANSOM, en ook FLETCHER, tetanus dolorosus opwekken. Het lag voor de hand hieruit de conclusie te trekken, dat bij de normale, zuiver motorische vorm van tetanus het toxine, bij zijn opstijging, door het ganglion spinale wordt tegengehouden, doch het is ook mogelijk, dat het toxine uitsluitend in motorische vezels opgenomen en vervoerd wordt, en dus het ganglion spinale niet bereikt. Mocht het toxine door een lymphstroom in de zenuw naar het centrale zenuwstelsel vervoerd worden, dan zou deze stroom dus alleen door de ventrale wortel gaan. Bovendien moet men zich dan voorstellen, dat de zenuwlymphe zich niet met de liquor vermengt; want het is gebleken, dat tetanustoxine niet direct vanuit de liquor de zenuwcellen kan aantasten. Immers MEYER en RANSOM vonden na subarachnoideale injectie een even lange incubatietijd als na intraveneuze injectie van het toxine, d.i. langer dan na intramusculaire of intraneurale inspuiting (alleen moest bij de inbrenging van het toxine in de liquor elke beschadiging van het ruggemerg vermeden worden, anders trad zeer snel heftige tetanus op).

Kort samengevat luiden nu de gegevens, die de onderzoekingen over tetanus ons verstrekken, als volgt: Er is een centripetale stroom in de zenuw, die het tetanustoxine bij het konijn binnen 24 uur tot in het ruggemerg kan brengen. Of deze stroom in de vezels zelf of in lymphspleten is gelocaliseerd, is echter niet zeker.

In nauw verband met wat hier over tetanus gezegd is, staat het gedrag van eenige andere bacterietoxinen ten opzichte van het zenuwstelsel. Zoo kunnen zich b.v. volgens QUILLOT (l.c.) behalve tetanustoxine ook de toxinen van diphtherie-, typhus- en tuberculosebacillen door de perifere zenuwen naar het centrale zenuwstelsel bewegen. Het bleek hem n.l., dat kleine doses diphtherietoxine, die subcutaan ingespoten slechts geringe stoornissen in de vorm van lichte locale verlammingen veroorzaakten, intraneuraal toegediend ernstige gegeneraliseerde verlammingen gaven, die tot de dood van het proefdier leidden. Terwijl nu locale paralyzen door laesie van de zenuwvezels door het toxine, ter plaatse van de inspuiting, kunnen worden verklaard, moet de algemeene paralyse, die hier optrad, een gevolg zijn van

de aanwezigheid van het toxine in het centrale zenuwstelsel. Het zou nu nog mogelijk zijn, dat de toxine bevattende vloeistof kunstmatig, tijdens het inspuiten, tot aan het ruggemerg was voortgedreven, doch het bleek, dat wanneer het toxine naast de zenuw werd ingespoten hetzelfde beeld optrad, mits tegelijkertijd door openen van epi- en perineurium het indringen van het gif in de zenuw werd mogelijk gemaakt.

Volkomen vergelijkbaar zijn intusschen diphtherie en tetanus in hun gedrag ten opzichte van de perifere zenuwen niet. Immers velen meenen, dat de diphtherische verlammingen uitsluitend het gevolg zijn van neuritis, en dat de centrale werking van het toxine niet belangrijk is. Zoo komen b.v. PITRES en VAILLARD (1924) tot de conclusie, dat de paralyse te wijten zijn aan een neuritis, die aanvankelijk „du type périaxile” is, d.w.z. bestaat in veranderingen aan de myelinescheede, later echter ook tot degeneratie van de axonen aanleiding geeft. Wel komen daarnaast reeds vroeg laesies aan de zenuwcellen zelf voor; na subcutane injectie van diphtherietoxine hoopt zich zelfs het gif voor het grootste deel in het centrale zenuwstelsel op. Bijzonder toxisch (bij onderhuidsche toediening aan caviae) was de streek van de vaguskern in de medulla oblongata van iemand, die aan een zware keeldiphtherie was gestorven, zes dagen na het optreden van paralyse in de keel. Dat het toxine in dit geval langs de bloedbaan in de hersenen zou zijn gekomen, is reeds door de localisatie in de vaguskern, die in directe nerveuze verbinding met de infectiehaard staat, onwaarschijnlijk. Bovendien echter is volgens FRIEDEMANN en ELKELES (1930) de bloed-liquor-barrière niet voor diphtherietoxine doorgankelijk, wat deze auteurs met een groot aantal proeven aannemelijk maken. Dan blijft dus inderdaad alleen de weg langs de zenuwen naar het centrum voor het toxine open.

Behalve voor dat van de diphtherie, nemen sommigen bovendien nog de mogelijkheid van een transport van andere toxinen langs zenuwen aan: QUILLOT (1903) (voor tbc- en typhus-toxinen) SPERANSKI, MANENKOFF (1929) (peritonitis), FIELD (1906) (botulinustoxine).

3) *Neuritis ascendens*.

Uit de moderne literatuur is het begrip „neuritis ascendens” vrijwel verdwenen. PITRES en VAILLARD (1924) b.v. vermelden, dat deze vorm van neuritis nooit bij proefdieren kon worden opgewekt, en wat onder deze naam in de menselijke pathologie beschreven wordt, is een zeer zeldzame aandoening. In aansluiting aan een kleine verwonding (vaak een steekwondje in een vinger) ontstaat hierbij een neuritis die uitgaat van de zenuwen in de omgeving van de laesie en zich langzamerhand door steeds grootere zenuwstammen tot in de spinale ganglia en het ruggemerg uitbreidt. Dit proces verloopt nu echter zoo langzaam (over maanden en zelfs jaren), dat een eventuele lymphstroom hierbij nauwelijks een rol kan spelen. Meer beteekenis heeft in dit verband een veel snellere ascensie van de infectie, die men vroeger experimenteel gevonden heeft en die aan de opstijging van een lymphangoitis doet denken. In tegenstelling tot de ascensie bij tetanus en diphtherie, die in de zenuwvezels zelf schijnt te geschieden, staat hier op de voorgrond een ontsteking in het interstitium van de zenuw, waarbij zich vooral de spleten in het perineurium met de ontstekingsproducten vullen. HOMÈN en LAITINEN (1889) brachten bij konijnen levende streptokokken-cultures in de n. ischiadicus, in zoo kleine hoeveelheden, dat bij microscopische contrôle onmiddellijk na de injectie de bacteriën hoogstens 2 cm. ver in de zenuw bleken te zijn ingedrongen (zoodat dus passieve vulling van de zenuw over grootere afstand uitgesloten was). Zij vonden nu, dat de bacteriën zich zoowel centraal- als perifeerwaarts verspreidden, doch centraalwaarts het verst; bij proefdieren, die ongeveer 20 uur na de injectie geobduceerd werden, hadden de bacteriën het ruggemerg reeds bereikt, en drongen daar in. In kleine zenuwen lagen de bacteriën diffuus verspreid, in de grootere verzamelden zij zich hoofdzakelijk aan de binnenzijde van het perineurium. Meestal begaven zij zich naar het ruggemerg in hoofdzaak door de dorsale wortels, en dan speciaal naar de achterstrengen, soms echter meer door de ventrale wortel naar de voorhoorn. Waar bacteriën waren, werd overal ontsteking gevonden. Hetzelfde beeld, wat betreft de ontstekingsverschijnselen, konden HOMÈN en

LAITINEN nu opwekken door, in plaats van levende bacteriën hun toxinen in te spuiten. Aan een lymphstroom, als oorzaak van wat zij vonden, schijnen zij echter niet te hebben gedacht. Later hebben ORR en ROWS (1914) een analoog onderzoek gedaan, met behulp van celloidinecapsules, die cultures van *staphylococcus pyogenes aureus* bevatten; de capsules, die bij proefdieren naast groote zenuwen gelegd werden, lieten alleen de toxinen van de bacteriën door. Twee tot zes weken later werden zenuwen en ruggemerg microscopisch onderzocht. Over het algemeen vonden ORR en ROWS bij hun zeer uitvoerige en minutieuze onderzoek dezelfde beelden als HOMÈN en LAITINEN: er was ontsteking vooral in epi- en perineurium, die zich door het ganglion spinale en beide spinale wortels, het sterkst echter door de dorsale wortel, voortzette naar het ruggemerg. In het endoneurium bestonden de veranderingen meestal slechts in ophooping van plasmacellen; de zenuwvezels zelf waren gewoonlijk in de perifere zenuw niet veranderd, wel echter begon er een degeneratie van de mergmantele op te treden op de plaats waar de vezels, bij hun intrede in het ruggemerg, hun scheede van Schwann verliezen; deze degeneratie zette zich voort tot in de achterstrengen. Van verplaatsing van de bacteriën zelf was in de proeven van ORR en ROWS geen sprake, zoolang de celloidinecapsules intact gebleven waren, wat in de meeste proeven inderdaad het geval was. Het ligt dus voor de hand een vochtstroom in de zenuw aansprakelijk te stellen voor de gevonden afwijkingen in zenuwen en ruggemerg, en ORR en ROWS concludeeren dan ook: „In spinal and cranial nerves there is an ascending lymphstream to the central nervous system, whose main current lies in the spaces of the perineural sheath. Toxins reach the spinal cord and brain by this route:, they pass for the most part in the main stream along the nerve roots into the substance of the nervous system.” Te weinig is hier nu echter m.i. gelet op de uitbreiding van de ontsteking naar de periferie. Het is duidelijk, dat bij een proces, dat ergens in de periferie b.v. in een extremiteit begint, de uitbreiding in de richting van het centrum, i.e. het ruggemerg, de meeste indruk maakt. ORR en ROWS vermelden b.v. niet, hoever de ontsteking zich perifeer van de plaats, waar de capsule lag, had uitgebreid in de tijd, waarin de centripetale uitbreiding het ruggemerg had

bereikt. Een lymphstroom zou immers alléén ascensie kunnen geven. Trouwens een verplaatsing in eenige weken tijds is voor een lymphstroom wel zeer langzaam. Merkwaardig blijven in dit opzicht de proeven van HOMÈN en LAITINEN, waarbij de ascensie zooveel sneller ging; ook hier ontbreken echter opgaven over de vraag, of er ook een uitbreiding naar de periferie was.

Een enkel woord nog in dit verband over de *rabies*.

Ook hier een „neuritis ascendens”: het virus dringt uit de wond in de zenuwen in, veroorzaakt een interstitiële en parenchymateuze neuritis, en verplaatst zich in eenige weken tijds door de zenuwen naar het centrale zenuwstelsel. Aanknoopingspunten voor de hypothese van een lymphstroom bestaan hier nauwelijks, daar het hier een levend virus betreft, dat zich actief kan verplaatsen; trouwens ook hier gaat de ascensie zeer langzaam.

4) *Verplaatsing van reagentia, kleurstoffen en Röntgencontraststoffen langs zenuwen.*

Verschillende onderzoekers hebben getracht, het proces van de ascensie van tetanustoxine in de zenuwen na te bootsen met reagentia of kleurstoffen. Hun uitkomsten loopen sterk uiteen, wat wel in hoofdzaak aan verschillen in de gebruikte methodiek ligt, misschien ook voor een deel aan een verschillende graad van critische instelling tegenover hun eigen werk. Volgens een korte mededeeling kon FIELD (1906) colloidaal ijzeroxyde, na subcutane of intramusculaire injectie, na zekere tijd in zenuwen en ruggemerg terugvinden. ALFORD en SCHWAB (1918) kwamen na een uitvoerig onderzoek, waarbij allerhande stoffen bij konijnen intraneuraal ingespoten werden, tot negatieve resultaten. Wel zeggen zij, aan het einde van een uitgebreid overzicht over de toenmalige literatuur: „Thus it is clearly shown by evidence from many sources that under certain conditions bacteria, toxins irritants and granules.... may advance upward for considerable distances and even enter the spinal roots; and it is not unreasonable to conclude that an ascending lymphstream may play a part in the ascension.” Hun eigen proeven hielden zich o.m. met het mengsel van ijzerzouten volgens WEED bezig; hiermede werd een lange reeks proeven genomen, die op velerlei wijze werden gevarieerd wat betreft de ingespoten hoeveelheid, en de tijd, die

tusschen injectie en dood van het dier verliep. Zenuwen en ruggemerg werden microscopisch onderzocht na fixatie van de ijzerzouten in de vorm van Berlijnsch blauw. De auteurs concludeeren: „Of the many sections examined, in not one were found granules the presence of which was not evidently due to the force of injection” en: „No granules were found in the cord, even not when the animal had survived for hours or days.” Ter vergelijking werden bij 24 uur doode dieren dezelfde proeven genomen; deze gaven precies dezelfde verspreiding van het bij de latere fixatie neergeslagen Berlijnsch blauw te zien, waaruit terecht wordt geconcludeerd, dat ook bij de levende dieren de verspreiding van het ijzerzout kunstmatig, door de druk bij de injectie dus, tot stand was gekomen. Toch is het interessant, dat de vloeistof zich soms tot in de ventrale wortels had uitgebreid (bij injectie in de n. ischiadicus in de dij), terwijl de dorsale wortels en de ganglia spinalia steeds ongekleurd waren gebleven. Behalve het mengsel van WEED werden nog oplossingen van fuchsine in water, voorts Oost-Indische inkt, aether en terpentijn gebruikt. Ook deze proeven gaven geen aanwijzingen voor het bestaan van een lymphstroom. De schrijvers concludeeren tenslotte: dat intraneuraal ingespoten oplossingen ook in de proeven van andere onderzoekers kunstmatig moeten zijn voortgedreven; dat bacteriën niet passief vervoerd zijn, maar zich actief verplaatst moeten hebben; dat de gegevens van de tetanus het vraagstuk onbeslist laten, omdat het tetanustoxine waarschijnlijk niet door de lympe, maar door de axonen vervoerd wordt.

In 1919 verscheen echter weer een mededeeling van TEALE en EMBLETON, waarin werd beschreven, in aansluiting aan een onderzoek over experimenteele tetanus, dat trypaanblauw zich zich op dezelfde wijze ascendeerend in de zenuw verplaatst als tetanustoxine. Werd n.l. „ 0,2 cc. of a thick suspension” in de n. ischiadicus van een konijn ingespoten, dan werd 24 uur later de blauwe kleurstof teruggevonden tot in de ventrale wortels, terwijl de dorsale wortels en de ganglia spinalia kleurloos waren. Ook de liquor cerebrospinalis was ongekleurd gebleven. TEALE en EMBLETON waren overtuigd, dat hun vonden, evenals de ascensie van tetanustoxine, een gevolg waren van een centripetale lymphstroom.

Hierop voortbouwend nam YUIEN (1928) een aantal proeven met trypaanblauw en vervolgens met een modificatie van de methode van WEED. Niet alleen bevestigde hij de uitkomsten van TEALE en EMBLETON, maar bovendien drong in zijn proeven het ijzerzout in het ruggemerg, tot bij de motorische cellen van de voorhoorn. Ik citeer hier de wijze, waarop deze proeven werden uitgevoerd: „As soon as 0,5 cc. of 10 % sodium ferrocyanide was injected quite slowly towards the spinal cord into the brachial plexus 0,5 cc. of cerebrospinal fluid was extracted from the cisterna cerebellomedullaris. After 1½, 3, and 5 hours, 0,5 cc. of solution of perchloride of iron were injected into the cisterna” (bedoeld is dat de injecties van 0,5 cc. ijzerchloride-oplossing in de cisterna bij verschillende dieren op verschillende tijden geschiedden; deze injecties waren bedoeld om het inmiddels bij het ruggemerg aangekomen ijzerzout in de vorm van Berlijnsch blauw neer te slaan). Merkwaardig was nu, dat bij de zoo behandelde dieren de verspreiding van het Berlijnsch blauw zeer afhankelijk was van de tijd, die tusschen de injectie van het ijzerzout en de fixatie ervan verliep. Anderhalf uur na de injectie werd de blauwe kleurstof gevonden in de ventrale wortel, in en onder de pia aan de ingespoten zijde, in de subst. alba, en langs de motorische wortelvezels tot bij de cellen van de voorhoorn. Drie uur na de injectie was de verdeeling over het ruggemerg meer diffuus, ook aan de dorsale zijde lagen wat blauwe korrels. Bij het konijn tenslotte, dat vijf uur na de injectie gefixeerd werd, was het Berlijnsch blauw ook in de dorsale wortels te vinden zoowel aan de ingespoten als aan de niet ingespoten zijde, maar niet in de ventrale wortel van de andere (niet ingespoten) zijde. Ter verklaring van deze vondsten meent YUIEN nu te mogen aannemen, dat de ventrale wortel het ijzerzout had aangevoerd naar het ruggemerg (door een centripetale lymphstroom dus) en dat de dorsale wortels het vervolgens weer weg voerden (dit laatste werd pas na 5 uur aantoonbaar). De dorsale wortels zouden dus een centrifugale vochtstroom hebben. Beide stroomingen zijn tegengesteld aan de prikkelgeleiding. Niet alleen de motorische en sensibele wortels echter zouden nu volgens YUIEN deze lymphstroom bezitten, maar algemeen zou in zenuwen een lymphstroom bestaan, waarvan de richting tegen-

gesteld is aan de prikkelgeleiding, dus alleen in de motorische zenuwen centripetaal, in de sensibele daarentegen centrifugaal. (Wat er in gemengde zenuwen geschiedt is niet geheel duidelijk) Deze wel wat verstrekkende onderstellingen hebben iets aantrekkelijks, omdat er dadelijk door verklaard wordt, waarom de ganglia spinalia en dorsale wortels gewoonlijk ongekleurd blijven na injecties van kleurstoffen in zenuwen, en ook waarom het tetanustoxine alleen langs de ventrale wortels het ruggemerg bereikt. Als⁷ steun voor zijn hypothese voert YUIEN nog de volgende proef aan: op dezelfde wijze, als in de hierboven geciteerde proeven met injectie in de plexus brachialis, werd de n. hypoglossus behandeld, teneinde het gedrag van een zuiver motorische zenuw vast te stellen. Nu werd het neergeslagen Berlijnsch blauw in centrale richting langs de hypoglossusvezels tot in de kern van deze zenuw aangetroffen, terwijl perifeerwaarts geen verspreiding van de ijzerzouten had plaats gevonden. Dit zijn nu alles bijeen wel zeer belangwekkende resultaten, die waard zijn gecontroleerd te worden.

Volledigheidshalve dient nog te worden vermeld, dat YUIEN een jaar later een mededeeling deed, waarin hij de onderstelde stroomingen in de zenuwen beschouwt als een verschijnsel van endosmose, tengevolge van de zgn. axiale stroom van MENDELSSON.

Slechts enkele andere onderzoekers hebben zich in de laatste jaren met het vraagstuk van de vochtstroom in de zenuw beziggehouden. WISCHNEFSKI (1928) bracht bij honden een oplossing van methyleenblauw in zeer kleine hoeveelheid (0,05 cc.) in de n. ischiadicus. Hij vond, dat het zich centraalwaarts verplaatste, en dat dit sneller ging na aftappen van wat liquor cerebrospinalis en ook bij sterke spierarbeid. Verder waren na infiltreren van de m. erector trunci met methyleenblauw eenige spinale wortels en een bijbehorend deel van het ruggemerg gekleurd. De conclusie luidt: „Eine der Bildungsquellen von cerebrospinaler Flüssigkeit ist die Flüssigkeit der Nervenstämmc.” Tenslotte is er nog een onderzoek van ULJANOF (1929), dat zich met hetzelfde vraagstuk bezighoudt. Bij een hond werd onder narcose 1 cc. 1 % karmijnoplossing in de loop van 5 minuten in de n. ischiadicus (in het bovenbeen) ingespoten. Zes uur later vond ULJANOF de kleurstof

over de geheele n. ischiadicus verdeeld: peripheerwaarts waren zelfs microscopische eindvertakkingen gekleurd, doch daar was de kleuring veel zwakker dan in het gedeelte centraal van de plaats van injectie; hier zette het karmijn zich voort door de plexus lumbosacralis, langs de bijbehorende ventrale en dorsale wortels en de ganglia (cauda equina) en het caudale eind van het ruggemerg met de omgevende pia, arachnoidea en dura. Bij een andere hond werd beiderzijds 5 cc. karmijnoplossing in de mm. gastrocnemii gespoten; daarna werd één van de kuitten elke 5 seconden electrisch geprikkeld. Na 6 uur was aan de geprikkelde zijde de n. tibialis tot aan de plexus sacralis gekleurd, aan de andere zijde slechts tot even buiten de spier. Wat niet vermeld wordt, is hoe veel van deze proeven er genomen werden en hoe vaak zij positief uitvielen, iets wat ook in de besproken publicatie's van TEALE en EMBLETON, YUIEN en WISCHNEFSKI gemist wordt. Al te groote waarde mag men dan ook m. i. aan al deze proeven niet hechten.

Het *röntgenologisch onderzoek* door middel van contraststoffen heeft zich in de laatste jaren ook met het zichtbaar maken van zenuwen bezig gehouden. FUNAOKA's leerling OGATA (1930) maakte in groote zenuwstammen bij konijnen dépôts van verschillende organische jodium- en kwikzilververbindingen. Wel konden deze stoffen tijdens het inspuiten over eenige afstand in de zenuw worden voortgedreven, maar daarna werden zij in enkele dagen geresorbeerd, zonder zich in de zenuw te hebben verplaatst. Ook TAKABATAKE (1932) kon geen verplaatsing van contrastmassa's in zenuwen vinden. Wel bleek het middel, dat hij gebruikte, (joodbutaan) geschikt om lymphbewegingen b.v. vanuit een lymphknoop, die met het contrastmiddel werd ingespoten, te bestudeeren: talrijke lymphvaten werden op de foto's goed zichtbaar. Dépôts in de n. peroneus van konijnen echter verplaatsten zich niet.

Wel vonden anderen soms subarachnoideaal ingebrachte contraststoffen langs de spinale zenuwen buiten het wervelkanaal terug. Het is echter moeilijk op grond van Röntgenfoto's tot een nauwkeurige localisatie van de contraststof te komen, d.w.z. men kan niet met zekerheid zeggen, of de gevonden schaduw in of buiten een zenuwstam ligt. DYKE en DEERY (1931) vonden b.v.

lipiodol descendant, dat in 1926 was ingebracht, buiten het lumbale gedeelte van het wervelkanaal (tot op 10 cm. afstand ervan) in of bij stammen van de plexus lumbalis terug. JACOBI en LÖHR (1932, 1934) brachten bij verschillende proefdieren thorotrast in, door suboccipitale punctie, en bij de mensch langs lumbale weg. Later gebruikten zij andere thoriumdioxyd-solen, die zich beter met de liquor mengden. Bij de injectie werd een kleine hoeveelheid liquor vervangen door evenveel van de contrastvloeistof, zoodat geen kunstproducten door te hooge druk bij het inspuiten konden ontstaan. Het met de liquor gemengde contrastmiddel bleek zich nu sterk op te hoopen rondom de plaatsen, waar de spinale wortels de dura verlaten; de subarachnoïdale ruimte zou hier korte uitloopers vormen om de wortels, die wel perifeerwaarts nog vóór het ganglion gesloten zijn, maar zij vormen „.... keine absolute Liquor-Lymphbahnschranke, sondern sind für das hochdisperse Thorium stark durchlässig, das aus ihnen in die perineuralen Lymphbahnen der Segmentnerven übertritt.... Infolgedessen finden wir schon frühzeitig nach suboccipitaler Kontrastmittelinjektion die spinalen Nervenstämme auf weitere Strecken peripherwärts hin, von thoriumführenden Lymphbahnen und gespeicherten Thoriumlagern umgeben". Reeds 40 minuten na de suboccipitale injectie was bij een kat een fijne contrastschaduw langs de nn. intercostales, over eenige cm. afstand, op de foto zichtbaar. Aanvankelijk zou het thorotrast in de zenuwen extracellulair liggen, later wordt het grootendeels in cellen opgenomen. Helaas ontbreken nauwkeurige opgaven over de localisatie van het thorotrast in de zenuw; men zou graag willen weten, of het in de endo- en perineurale ruimten lag of misschien alleen in het vetrijke losse bindweefsel, dat de zenuwen omgeeft. Dit laatste lijkt het meest waarschijnlijk, daar gesproken wordt van een „Nervenzwurzel deren perineurales Fettbindegewebe mit Thoriummassen imprägniert ist", terwijl in het peri- en endoneurium van een zenuw nooit eenig vet voorkomt. Of dus hier werkelijk het contrastmiddel uit de liquor in de perineurale ruimten terecht kwam, is niet zeker. De onderstelling echter, dat de liquor de spinale subarachnoïdale ruimte langs de perineurale ruimten zou verlaten, is wel vaker geopperd (HASSIN 1930, 1932, FLEXNER,

1933). Het ontbreekt hier evenwel aan feitenmateriaal. Slechts voor de hersenzenuwen zou men de reeds eerder (blz. 16) geciteerde vondsten van WEED kunnen aanvoeren; deze staan echter alleen.

C. EXPERIMENTEEL GEDEELTE.

I. TECHNIEK EN MATERIAAL.

Bijna alle proeven werden op volwassen of halfvolwassen konijnen verricht. Enkele experimenten op caviae heb ik afzonderlijk vermeld. De operaties gebeurden steeds onder narcose, waarvoor meestal urethaan werd gebruikt, in een dosis van 1 gr. aethylurethaan per K.G. dier.

Regelmatig moest hierbij echter nog aether worden gegeven, vooral tijdens injecties in zenuwen en bij suboccipitale puncties. Meestal werd ± 10 cc. van een 10 % urethaanoplossing intraveneus gegeven en het overige subcutaan. Hogere doses urethaan bleken te gevaarlijk. Voor sommige proeven leek het nu echter gewenscht, dat het dier na de operatie snel bijkwam en zich bewoog, n.l. in die gevallen, waarin ik reeds na eenige uren een verplaatsing van de in een zenuw gebrachte stof hoopte te vinden. Immers het is bekend, dat bij ontbreken van elke passieve of actieve beweging de lymphstroom in gewone lymphvaten vrijwel stil staat, wat dus voor een eventuele strooming in de zenuwen ook te verwachten zou zijn. In deze gevallen nu werd aan uitsluitende aethernarcose de voorkeur gegeven, omdat ook na kleine urethaandoset het dier urenlang onbeweeglijk blijft. Helaas brengt echter aethernarcose bij konijnen veel gevaar voor plotselinge narcosedood mee.

Wat de asepsis betreft, deze beperkte zich gewoonlijk tot huishoudelijke reinheid. Voor die proeven, waarbij het dier na de operatie nog slechts eenige uren in leven werd gelaten, was asepsis a priori overbodig; maar ook waar een langere levensduur van het geopereerde proefdier nodig was, heb ik slechts zeer zelden tekenen van wondinfectie gezien, en dan nog niet in de vorm van ettering, maar van infiltraatvorming. Wel moest natuurlijk het veroorzaken van necrose vermeden worden, waaruit ettering kan ontstaan.

Steeds werd een electrisch verwarmde operatieplank gebruikt. Deze bestond uit een plat houten bord met licht verhoogde randen; onder het hout waren tusschen asbestlagen eenige verwarmingselementen aangebracht. Dit platte model van operatieplank bleek voor fijn werk bijzonder bruikbaar, omdat handen en armen van de operateur beter steun vinden dan bij de gebruikelijke hooge modellen.

De *intraneurale injecties* geschieden met zeer fijn uitgetrokken glazen canules, waarvan de punt, ter vergemakkelijking van het insteken in de zenuw, ongeveer 60° was afgebogen. Deze verdienen ondanks de lasten van afbreken en verstopt raken de voorkeur boven andere. Het inspuiten zelfs in kleine zenuwstammen bij konijnen is na eenige oefening vrij eenvoudig. Men moet er echter voor zorgen ineens door epi- en perineurium tot in het binnenste van de bundel te steken, om niet tusschen de afzonderlijke lagen van de bindweefselscheede te verdwalen. De glazen canules werden met tusschenschakeling van ± 50 cm. gummislang aan een injectiespuit verbonden; de canule kan op deze wijze veel fijner gehanteerd worden, dan wanneer de spuit er direct aan bevestigd is. De in te spuiten vloeistof wordt in de fijne canule opgezogen en onmiddellijk daarna ingespoten, om verstopping door indroging te voorkomen.

De *suboccipitale punctie* bij konijnen is een eenvoudige ingreep, die echter, zooals vele eenvoudige ingrepen, eenige oefening vereischt. Men heeft een kortdurende diepe narcose nodig, die het best bereikt wordt door een flinke dosis urethaan intraveneus (b.v. 20 cc. 10 % opl. voor een konijn van 3 K.G.), geen urethaan subcutaan, en dadelijk vrij wat aether, tot de corneareflex is opgeheven. Men legt het konijn op zijn zijde op een vlakke tafel en laat een helper de kop maximaal buigen en goed fixeeren. Na wegnippen van het haar tast men nu protuberantia occipitalis externa en processus spinosus epistrophei af; daartusschen is als kleine richel de arcus posterior atlantis voelbaar. Vlak hierboven steekt men nu in, met een naald waarvan de punt zeer kort is afgeslepen. Na doorsteken van huid en spieren (elk afzonderlijk voelbaar) stoot men op de membrana atlanto-occipitalis, die stijf gespannen is, en doorboort deze zoo voorzichtig mogelijk; nu moet men onmiddellijk stoppen, om niet de medulla oblongata te raken.

wat meestal een bloeding veroorzaakt. Gewoonlijk druppelt spontaan ongeveer 1 cc. liquor uit de canule.

Wat de bewerking van het verkregen materiaal betreft, het verse object werd steeds onder een binoculaire loupe bij 10- tot 20-malige vergrooting geprepareerd, daarna werden zoo noodig gedeelten van het praeparaat in 10 % formol gefixeerd en op de gebruikelijke wijze in paraffine ingesloten. Voor praeparaten van ruggemerg of hersenen, waarin Berlijnsch blauw moest worden neergeslagen, werd 10 % formol met 1 % zoutzuur in de arteriën gespoten, nadat deze met 0,9 % NaCl. waren doorspoeld. Voor coupes, waarin zich Berlijnsch blauw, Oost-Indische inkt of collargol bevond, bleek kernkleuring met aluinkarmijn, dikwijls in combinatie met de kleuring volgens VAN GIESON, zeer bruikbaar.

II. UITKOMSTEN DER PROEVEN.

Uitgaande van de vragen, die in de inleiding gesteld werden, heb ik de volgende reeksen van proeven genomen:

1) *injectie van vloeistoffen binnen het perineurium van de zenuw* (n. tibialis, n. peroneus, n. medianus, nn. cervicales n. hypoglossus, n. infraorbitalis). Dit leek wel de eenvoudigste en meest doeltreffende methode, zoowel om de anatomische uitbreiding van de ruimten in de zenuwen na te gaan, als om een eventuele lymfstroming hierin te bestudeeren. Toch heeft de methode verschillende bezwaren, b.v. de onvermijdelijke beschadiging van de zenuw en de geringe hoeveelheid van de ingespoten materie; daarom werden in een andere reeks proeven

2) *dépôts van kleurstoffen naast zenuwen* gelegd, waarvan de inhoud in de loop van b.v. 24 uur in de zenuw kon indringen. Verder werd door

3) *intramusculaire injectie van verschillende oplossingen* getracht deze uit het spierweefsel in de zenuw te doen binnendringen (zooals blijkbaar tetanustoxine dat vermogt te doen) en tenslotte werd door

4) *subarachnoïdale injectie*, voornamelijk van ijzerzouten volgens WEED, het verband tusschen perineurale en subarachnoïdale ruimte bestudeerd. Deze verschillende reeksen zullen nu afzonderlijk worden besproken.

1) INJECTIE VAN VLOEISTOFFEN BINNEN HET PERINEURIUM VAN DE ZENUW.

De eerste proeven van deze reeks werden op dezelfde wijze uitgevoerd als de reeds eerder genoemde experimenten van YUIEN en van TEALE en EMBLETON. In plaats van de plexus brachialis, die YUIEN gebruikte in de op blz. 30 geciteerde proeven, nam ik echter de n. ischiadicus. YUIEN beschrijft trouwens ook eenige proeven met de n. ischiadicus, die mutatis mutandis dezelfde uitkomsten opleverden als de door mij geciteerde. Er werd hierbij 0,5 cc. van een 5 % oplossing van natriumferrocyanide ingespoten. In plaats van de latere fixatie door subarachnoïdale injectie werden zenuwen en ruggemerg vrijgepraepareerd en in de fixatievloeistof gelegd. Op deze wijze werden nu door mij bij drie konijnen beide nn. ischiadici en later bij negen konijnen een van beide nn. ischiadici behandeld. Meestal bedroeg de ingespoten hoeveelheid minder dan 0,2 cc., omdat grootere hoeveelheden, ook al geschiedde de injectie zeer langzaam, niet zonder geweld konden worden ingespoten, wat dan meestal scheuren van de zenuw ten gevolge had. Tusschen injectie en dood van het dier verliepen 1—3 uren.

Slechts in twee gevallen bleken de spinale wortels te zijn gekleurd; een van deze beide geef ik hier iets uitvoeriger weer:

Protocol nr. 1, Maart '32. Konijn, $\pm$ 2 K.G. Aethernarcose.

10 u. In de rechter n. tibialis, die dicht boven de fossa poplitea tusschen de flexoren van het bovenbeen is blootgelegd, wordt in centrale richting een canule gestoken en in de loop van $\pm$ 15 sec. 0,2 cc. 5 % natriumferrocyanide ingespoten, onder vrij krachtige druk met de vinger op de spuit. Er volgt geenerlei reactie op de inspuiting, het dier herstelt zich snel van de narcose en beweegt de geopereerde poot actief. 11 u. 30. gedood, n. ischiadicus in samenhang met het lendenmerg vrij gepraepareerd en gefixeerd in een oplossing van 10 % formol, 1 % ferrichloride en 1 % zoutzuur.

Macroscopisch was het volgende te zien. Van de plaats van de injectie af was de n. tibialis naar de periferie $\pm$ 1 cm. ver gekleurd. Naar het centrum zette zich de kleuring ononderbroken langs de n. ischiadicus, de plexus sacralis, de laatste lumbale en de eerste en tweede sacrale zenuw voort tot in de wortels van deze zenuwen. Hier waren nu zoowel de ventrale als de dorsale

wortels en de ganglia spinalia gekleurd. Het ruggemerg was echter volkomen kleurloos.

Microscopisch bleek in de n. ischiadicus het Berlijnsch blauw grootendeels aan de binnenzijde van het perineurium te liggen. Het vormde hier op dwarse doorsneden een circulair laagje, dat soms van de daarbinnen gelegen zenuwvezels door een enkele perineurale lamel gescheiden was, op andere plaatsen ontbrak echter deze scheiding. In het endoneurium lag gewoonlijk zeer weinig Berlijnsch blauw, verspreid in de endoneurale bindweefsel-schotten en soms ook overal tusschen de zenuwvezels, doch dit laatste alleen in kleine zenuwbundels, en alleen bij uitzondering. Nooit zag ik de blauwe kleurstof liggen in ruimten met een eigen wand, die men voor lymphvaten zou kunnen houden. In de spinale wortels en ganglia lagen de kleurstofkorrels overal verspreid tusschen de vezels en cellen; zij waren te vervolgen tot in de ventrale fila radicularia, die rondom door de subarachnoïdeale ruimte omgeven zijn, doch niet tot aan het ruggemerg. Dit laatste was geheel vrij van Berlijnsch blauw, evenals de pia. Ook de subarachnoïdeale ruimte bevatte geen Berlijnsch blauw.

Het tweede dier, waarbij de spinale wortels gekleurd waren, was 2½ uur na de injectie gedood en overigens op dezelfde wijze behandeld als hierboven. Het gaf macro- en microscopisch een verspreiding van de kleurstof te zien, die slechts zeer weinig van de hierboven beschrevene afweek. Ook hier waren zoowel de ventrale wortel als het ganglion spinale en de dorsale wortel gekleurd, terwijl ook hier ruggemerg en pia, evenals de subarachnoïdeale ruimte, vrij van kleurstof waren.

Van de overige proefdieren van deze reeks valt weinig bijzonders te vermelden. Zooals reeds gezegd is, had het ijzerzout hier de spinale wortels niet bereikt; de kleuring van de n. ischiadicus reikte meestal niet hooger dan tot even in het bekken. Verschillende van deze gevallen werden ook microscopisch onderzocht; de uitbreiding van het ijzerzout bleek hierbij echter niet veel verder te gaan dan reeds macroscopisch te zien was; de spinale wortels en het ruggemerg bevatten nooit eenige kleurstof. Met Berlijnsch blauw voorziene lymphvaten werden nooit gezien, noch in noch buiten de zenuw. Perifeer van de plaats van injectie reikte de kleuring van de n. tibialis vaak tot in de fossa poplitea. In

één geval was een takje van de n. tibialis voor de laterale kop van de m. gastrocnemius gekleurd, terwijl de overige takken van de n. tibialis volkomen blank waren.

Deze vondsten wijken nu wel aanzienlijk af van die van YUIEN. Niet alleen werd in de meeste gevallen geen Berlijnsch blauw in de spinale wortels gevonden (zelfs niet als het proefdier na de injectie nog 3 uur in leven was gelaten), maar bovendien komt de verbreiding ervan door de wortels niet overeen met zijn beschrijving.⁷ Immers volgens YUIEN zou het ijzerzout vanuit het ruggemerg in de dorsale wortels indringen; daarentegen waren in mijn twee gevallen de dorsale wortels sterk gekleurd, terwijl het ruggemerg vrij van kleurstof was. Het lag voor de hand hier te denken aan de mogelijkheid van een uitsluitend kunstmatige verspreiding van de ingespoten oplossing, die dus onmiddellijk tijdens het injicieeren zou zijn ontstaan. Vooral het moeilijk indringen van zelfs zeer kleine hoeveelheden vloeistof leidde tot deze gedachte. Dat een geheel kunstmatige vulling van de ruimten in de spinale wortels door injectie in de n. ischiadicus mogelijk is, blijkt uit het werk van KEY en RETZIUS, FUNAOKA en anderen, en de werkwijze van YUIEN, die ik volgde, sluit deze mogelijkheid geenszins uit, omdat men tijdens het inspuiten niet kan overzien, hoever de injectievloeistof zich uitbreidt. Om nu deze mogelijke bron van fouten verder uit te sluiten, heb ik onderzocht, of misschien hoeveelheden van eenige tienden cc. zooals die door YUIEN werden ingespoten, reeds voldoende zijn om de bedoelde kunstmatige vulling van de ruimten in de spinale wortels te bewerkstelligen. Tot mijn verbazing bleek dit inderdaad zoo te zijn. In verschillende proeven, die ik daartoe bij eenige levende en een pas gestorven konijn nam, waren terstond na het inspuiten van slechts 0,2 cc. vloeistof de perineurale ruimten van de n. ischiadicus tot in de spinale wortels, dus tot in het wervelkanaal, gevuld. Daarbij had zich soms alleen de ventrale wortel gekleurd, soms evenals in de reeds beschreven proeven ook het ganglion en de dorsale wortel. Vaak gelukte het niet een voldoende hoeveelheid in te spuiten. Dan reikte de kleuring niet tot aan de spinale wortels, zooals dat ook in de vorige proefreeks vaak het geval was.

Een opvallend verschijnsel deed zich voor in twee gevallen,

waarin ik een geconcentreerde oplossing van trypaanblauw in water gebruikte, om een krachtiger kleuring te bereiken dan met het ijzerzout mogelijk was. Dadelijk nadat 0,2 à 0,3 cc. in de n. ischiadicus was ingespoten, werd hier lumbaalpunctie gedaan en nu was de verkregen liquor duidelijk blauw gekleurd.

Nu vormen deze uitkomsten slechts een bevestiging van wat reeds door KEY en RETZIUS beschreven is; het is echter blijkbaar niet genoeg bekend, hoe snel zich een ingespoten vloeistof door de druk van de injectie in een zenuw verplaatsen kan, en hoe geringe hoeveelheden noodig zijn om het centrale zenuwstelsel te bereiken. Het is wel duidelijk, dat deze proeven geen inzicht in het bestaan van een eventuele lymphstroom kunnen geven.

De kleuring van de liquor in de zoo juist genoemde proeven zou kunnen wijzen op een verband tusschen de perineurale en de subarachnoïdale ruimten. Door de vrij hoge druk echter, die voor de inspuiting van eenige tienden cc. noodig was, is ook op dit punt het ontstaan van een artefact niet uitgesloten. De hier toegepaste werkwijze kan dus ook over deze vraag geen uitsluitsel geven.

Het lag nu voor de hand te trachten *bij zoo lage druk te injectieeren, dat kunstmatige verplaatsing van het ijzerzout uitgesloten was*. Daartoe werden 5 proeven genomen met een druk van ± 40 cm. water.

Protocol nr. 4. Juni '32. Konijn, ± 2 K.G. Aethernarcose. N. ischiadicus in het bovenbeen tusschen de buigspieren blootgelegd. 11 u. glazen canule met 2 % natriumferrocyanide in de zenuw gestoken. Constante druk van ± 40 cm. water. 12 u. 30 canule uitgenomen, wond gesloten. Het dier komt snel bij en beweegt de poot actief. 14 u. 30 gedood, en gefixeerd door inspuiten van 10 % formol — 1 % ferrichloride — 1 % zoutzuur in de aorta.

De overige vier proeven werden op dezelfde wijze uitgevoerd. Bij allen werd alleen ter plaatse van de injectie een geringe blauwkleuring van de n. ischiadicus gevonden, over ± 1 cm. afstand; geen Berlijnsch blauw echter in plexus sacralis en spinale zenuwen; geen kleurstof buiten de zenuw; geen gekleurde lymphvaten. Ook deze methode bracht ons dus niet verder.

In een volgende reeks van proeven werden nu *zeer kleine hoeveelheden vloeistof* in de zenuw gebracht, *die zich tijdens*

het inspuiten niet over meer dan 1 cm. afstand in de zenuw uitbreidden. Hiervoor bleek 5 mm³. ongeveer de juiste hoeveelheid te zijn. Het is duidelijk, dat nu van een zoo gering quantum niet te verwachten viel, dat het, meegevoerd in een eventueele lymphstroom, een zichtbare kleuring tot in de spinale wortels zou kunnen geven. Het was slechts de bedoeling te zien, of er in het geheel eenige verplaatsing van de ingespoten stoffen zou optreden, die aan een lymphstroom geweten kon worden, m.a.w. of de verspreiding van die stoffen anders zou zijn, en vooral verder zou gaan, dan alleen als gevolg van eenvoudige diffusie door het weefsel te verwachten viel.

Er werd nu een groot aantal van de hier bedoelde proeven genomen, waarbij van echte oplossingen van natriumferrocyanide, phenolrood en methyleenblauw, van colloïdale oplossingen van trypaanblauw, Wasserblau, en collargol, en van suspensies (Oost-Indische inkt) gebruik werd gemaakt.

a) *Echte oplossingen.*

Voor de meeste proeven van deze reeks werd een oplossing van natriumferrocyanide gebruikt. Hiervan werd bij 9 konijnen (meestal beiderzijds) 5—10 mm³. ingespoten, meestal in de n. ischiadicus, enkele malen in de n. medianus.

Protocol nr. 54. Maart 1934. Konijn, 2500 gr. Aethernarcose. 14 u. 30. In de linker n. ischiadicus, die tusschen de buigspieren van het bovenbeen is blootgelegd, wordt zeer weinig van een 5 % opl. van natriumferrocyanide ingespoten. De oplossing is met Wasserblau licht blauw gekleurd, zoodat dadelijk na de injectie gemeten kan worden, hoever de vloeistof zich heeft uitgebreid; dit bedraagt 8 mm.

16 u. 30 gedood. N. ischiadicus en omgeving behandeld met 1 % ferrichloride, 1 % zoutzuur. Het gevormde Berlijnsch blauw kleurt de zenuw krachtiger dan het Wasserblau alleen, en de kleur van het Berlijnsch blauw strekt zich ook iets verder uit, n.l. in het geheel over 12 mm. waarvan 1 mm. uitbreiding in centrale en 3 mm. in perifere richting. Geen kleurstof buiten de zenuw, geen gekleurde lymphvaten.

In de overige proeven met het ijzerzout werden analoge uitkomsten verkregen. De tijd, die tusschen injectie en fixatie verliep, werd gevarieerd van 2 tot 6 uur, zonder dat dit een belangrijk verschil in die uitkomsten veroorzaakte. Steeds was er in beide richtingen een uitbreiding van het ijzerzout over

slechts eenige mm., nu eens in perifere richting iets verder, dan weer naar het centrum over iets grootere afstand. Deze verschillen waren echter te gering om er eenige betekenis aan te hechten. In één geval was na 4 uur het ijzerzout reeds spoorloos geresorbeerd; in de overige gevallen was er echter bij de fixatie (ook na 6 uur) steeds eenig Berlijnsch blauw neergeslagen. De grootste uitbreiding werd, zooals te verwachten viel, na zes uur gevonden. maar ook deze bedroeg (macroscopisch) slechts ± 1 cm., en ging in beide richtingen ongeveer even ver. Ook microscopisch trouwens bleek zich het ijzerzout niet veel verder verplaatst te hebben; nooit werd het in coupes meer dan 1 à 2 mm. verder aangetroffen dan het macroscopisch te zien geweest was. De microscopische verdeling van het Berlijnsch blauw door de zenuw was gelijk aan die, welke reeds beschreven is voor andere proeven met het ijzerzout.

Op dezelfde wijze als de zoojuist beschreven proeven werden er nog eenige met *phenolrood* en *methyleenblauw* genomen. In de n. ischiadicus van konijnen ingespoten, gedroegen zich deze stoffen op dezelfde wijze als het ijzerzout. Beide kleurstoffen werden in een sterkte van 0,1 % gebruikt, opgelost in een 0,9 % keukenzoutoplossing. Met phenolrood werden verder bij twee konijnen beide nn. hypoglossi ingespoten, waarna bij één van beide dieren dadelijk door suboccipitale punctie 1 cc. liquor werd afgetapt. Geen van beide dieren vertoonde na 2½ uur meer dan de gebruikelijke diffusie van de kleurstof.

De resultaten van de proeven met echte oplossingen waren dus volkomen negatief. Wel was het ijzerzout na zes uur nog in de zenuw aantoonbaar (wat op een zeer langzame resorbtie wijst, immers uit subcutis en spieren is het in diezelfde tijd spoorloos verdwenen), maar het was afgezien van een geringe verspreiding in centrale en perifere richting niet van plaats veranderd. Nu zou het wel kunnen zijn, dat het ijzerzout, voor zoover het in deze proeven door een lymphstroom meegenomen was, te sterk verdund was om nog met de Berlijnsch blauw-reactie aantoonbaar te zijn, en dit vormt een argument, dat ik niet dadelijk weerleggen kan. Tot het gebruiken van hooger geconcentreerde oplossingen heb ik echter niet kunnen besluiten, omdat deze te sterk hyper-tonisch en daardoor te weinig physiologisch zijn.

b) *Colloïdale oplossingen.*

Deze hebben eenige voordeelen boven echte oplossingen; ten eerste kunnen zij zonder bezwaar in hoogere concentraties gebruikt worden, en bovendien blijft een klein dépôt van een colloïdale oplossing, door de veel langzamer resorbtie ervan, veel langer in de zenuw liggen, dan dit met een echte oplossing het geval is; deze laatste is na eenige uren grootendeels, en na 24 uur steeds volkomen geresorbeerd, terwijl moeilijk diffundeerende colloïden, zooals collargol en Wasserblau, nog na vele weken op de plaats van injectie konden worden teruggevonden. Aan de nu volgende proeven, die in het geheel bij 20 dieren werden uitgevoerd, hecht ik dan ook meer waarde dan aan die van de vorige reeks.

In de eerste 24 uur na de injectie gaven de colloïdale oplossingen hetzelfde negatieve resultaat als de vorige proeven. Bij 10 dieren waarvan er 3 met Wasserblau, 3 met collargol en 4 met trypaanblauw waren ingespoten, werd na 6 tot 24 uur nooit meer dan de gebruikelijke diffusie gevonden.

Protocol nr. 34. 28 Sept. 1933. Konijn, 2800 gr. Urethaannarcose. Linker n. ischiadicus tusschen de luiers van het bovenbeen opgezocht en hierin ± 5 mm.³ van een verzadigde oplossing van Wasserblau in 0.9 % NaCl ingespoten. Dit neemt een lengte van 16 mm. in de zenuw in. 29 Sept. 24 u. na de injectie gedood. Kleurstof in centrale richting 12 mm. verplaatst in perifere richting 16 mm. Geen kleurstof buiten de zenuw; ook bij 30 vergrooting zijn geen gekleurde lymphvaten te vinden.

Wat het trypaanblauw aangaat, dit is van de drie colloïdale stoffen die ik gebruikte, degene, die het gemakkelijkst diffundeert en dan ook het snelst geresorbeerd wordt. Het was, wanneer het in 1 % oplossing gebruikt werd, eenige malen reeds na 24 uur spoorloos uit de zenuw verdwenen. Daarom werd in volgende proeven met trypaanblauw gebruik gemaakt van een dikke suspensie ervan in 0.9 % NaCl. Ook deze had zich echter na 24 uur niet verder uitgebreid dan het Wasserblau in het protocol hierboven. Ook het collargol gaf hetzelfde te zien. Dit werd meestal zeer geconcentreerd gebruikt (1:2), en werd dan na 24 uur vrijwel onverdund teruggevonden. De uitkomsten van de proeven hiermede en met de trypaanblauwsuspensie spreken m.i. wel

zeer sterk tegen het bestaan van een ascendeerende lymphstroom in de zenuw. Dat de geringe verplaatsing, die nog gevonden werd, niet in verband staat met een eventuele zeer langzame lymphstroom, bleek mij duidelijk uit een tweetal proeven, waarbij de n. ischiadicus eenige cm. proximaal en distaal van de plaats van injectie werd afgebonden; de diffusie van het hierbij gebruikte Wasserblau ging even ver als die in het hierboven geciteerde protocol.

Opvallend was het verder, dat er nooit gekleurde lymphvaten werden gevonden, noch in, noch buiten de zenuw. Nu werd er steeds zorgvuldig op gelet, dat de ingespoten oplossing binnen het perineurium van de afzonderlijke zenuwbundels terecht kwam. Bij de n. ischiadicus van een konijn gelukt dit vrij gemakkelijk omdat deze slechts uit enkele dikke bundels bestaat. Andere zenuwen van het konijn, en vooral ook zenuwen van andere dieren, bestaan vaak uit talrijke, veel dunnere bundels, zoodat dan een ingespoten oplossing meestal tusschen de bundels, dus in het epineurale bindweefsel, komt te liggen. Het is daarom mogelijk, dat de lymphvaten, die anderen door injectie in zenuwen gevonden hebben, alleen uit het epineurium ontsprongen.

Terwijl dus na eenige dagen nog geen noemenswaardige verplaatsing van collargol en Wasserblau werd waargenomen (trypaanblauw laat ik hier verder buiten beschouwing, omdat het gewoonlijk binnen enkele dagen verdwenen was) bleek in de loop van eenige weken toch wel een belangrijker verspreiding van deze kleurstoffen langs de zenuw tot stand te komen, zooals o.m. in het hier volgende geval:

Protocol nr. 42. 15 Nov. 1933. Konijn, 2850 gr. Urethaannarcose. Na doorsnijding der mm. pectorales wordt de plexus brachialis blootgelegd, en in twee stammen ervan n.l. C_8 en $Th_1 \pm 5$ mm.³ van een dikke collargol-oplossing (1:2) ingespoten (steriel), de zenuwen worden er over ongeveer 1 cm. mede gekleurd. Wond gesloten. Vlot herstel, bewegingen van de poot normaal. 28 Nov. gedood. Wond fraai genezen, geen teekenen van infectie.

In dit geval zijn dus 13 dagen tusschen injectie en dood van het dier verlopen, en nu blijkt het collargol zich in de zenuw in beide richtingen aanzienlijk te hebben verplaatst. Wel wordt het nog voor een deel ter plaatse van de injectie als bruinzwarte

massa teruggevonden, perifeerwaarts gaat deze echter geleidelijk over in een bruingele verkleuring, die zich door de plexus brachialis tot in de n. ulnaris voortzet, over $\pm$ 4 cm. afstand; centraalwaarts zet eenzelfde verkleuring zich langs de beide ingespoten stammen voort tot in het wervelkanaal, d.i. ongeveer even ver als in perifere richting. Buiten de ingespoten zenuwen wordt geen collargol aangetroffen. Bij 30-malige vergrooiting met een binoculaire loupe ziet men, dat de gele kleur uit fijne bruine vlekjes bestaat; microscopisch blijken deze op hun beurt uit groepen van cellen te bestaan, die met collargol gevuld zijn. Waar nu in de zenuw, op eenige afstand van het geïnjecteerde gedeelte, collargol is te vinden, ligt dit steeds in kleine cellen opgenomen, die er zoo dicht mede gevuld zijn, dat hun kern veelal moeilijk zichtbaar is. Deze laatste is meestal eivormig, vertoont een fijne chromatineteekening en vaak een duidelijke nucleolus, en ligt meestal sterk excentrisch. De cellen liggen zooals reeds gezegd is, meestal in groepjes, die overal door de zenuw verspreid zijn. Hoewel zij hier geenszins aan gebonden zijn en vaak willekeurig tusschen de zenuwvezels ingesloten liggen, vindt men ze toch vaak naast kleine bloedvaten in de endoneurale bindweefselsepta en tegen de binnenzijde van het perineurium. In het perineurium zelf komen zij echter niet voor, evenmin in het epineurium. Of men hier met zwerfcellen of met een vermeerdering van fixe cellen in de zenuw te maken heeft, kan ik niet zeker zeggen. Het eerste komt mij echter het waarschijnlijkst voor; het zouden dan dus phagocyten zijn, die zich ter plaatse van het collargoldépôt met deze stof gevuld hebben en zich daarna actief door de zenuw verplaatst hebben. Mogelijk blijft het, dat het collargol, geleidelijk verder door de zenuw diffundeerende, in fixe cellen wordt opgenomen; deze cellen moeten zich dan echter in sterke mate hebben vermeerderd, daar zij in normale zenuwen niet in zoo groot aantal voorkomen.

Tot in de spinale wortels zijn nu de collargolcellen te vinden zoowel in de ventrale wortel, als in het ganglion spinale en de dorsale wortel, en in beide tot aan het ruggemerg toe. Soms zijn zij diffuus in de wortels verspreid, op andere plaatsen liggen zij meer in groepjes, tusschen de zenuwvezels en tusschen de kapsels der gangliacellen. In de bindweefselscheede van het ganglion

vindt men ze niet. Wel liggen er collargolcellen op de plaats, waar de dorsale of ventrale wortelbundeltjes in het ruggemerg overgaan, doch in het ruggemerg en in de pia eromheen heb ik er nooit een enkele gevonden, behoudens in de onmiddellijke omgeving van een uittredend wortelbundeltje, onder de pia, en dan liefst rondom een klein bloedvat.

Dezelfde verspreiding van het collargol werd nu gevonden bij een dier, waarbij $\pm 5 \text{ mm}^3$. ervan in de n. ischiadicus naast de trochanter major van het femur, dus onder de mm. glutaei, was ingespoten. Dit dier was na de injectie 23 dagen in leven gelaten. Ook hier lagen de met collargol beladen cellen zoowel perifeer als centraal van de plaats van injectie, over $\pm 4 \text{ cm}$. afstand. Verder gaf in één geval ook een met Wasserblau ingespoten zenuw hetzelfde beeld te zien, en ditmaal nadat drie maanden tusschen de injectie en de dood van het dier verlopen waren. Hier was de 6e cervicale zenuw ingespoten, op de plaats waar deze over de mm. scaleni loopt. Bij obductie waren de ventrale wortel en het ganglion zacht blauw gekleurd, de dorsale wortel was macroscopisch ongekleurd, maar bleek toch microscopisch ook enkele met Wasserblau beladen cellen te bevatten. Ook deze kleurstof lag alleen intracellulair. Bij twee andere dieren, die na de injectie een maand in leven gelaten werden, bleek het Wasserblau reeds spoorloos verdwenen te zijn.

De uitkomsten van de proeven met colloïdale oplossingen kunnen nu als volgt worden samengevat. In de eerste 24 uur werd geen verplaatsing waargenomen, behoudens datgene, wat op rekening van diffusie komt. Na langere tijd werd echter een opmerkelijke uitzaaiing van met collargol of Wasserblau gevulde cellen langs de zenuwen gezien, die zich tot in de spinale wortels voortzette. Dit proces ging in perifere richting minstens even ver als naar het centrum. Of men hier met een actieve verplaatsing van zwerfcellen of met een opnemen van gediffundeerd collargol door stilliggende cellen te maken heeft, is niet zeker. De zeer langzame voortgang van het proces wijst niet op een lymphstroom als oorzaak van de gevonden verplaatsing. Hebben zwerfcellen het collargol vervoerd, dan zijn deze zeker actief verplaatst en niet in een lymphstroom meegenomen, gezien het feit, dat de cellen niet in open ruimten lagen, doch, afzonderlijk of in groepjes,

opgesloten lagen tusschen de zenuwvezels of in het bindweefsel. In de praeparaten van deze gevallen kwam trouwens, afgezien van bloedvaten, geen enkele open ruimte in de zenuwen voor, iets waarop ik later nog terug zal komen.

c) *Suspensies.*

Hiervoor werd Oost-Indische inkt gebruikt, die op geheel dezelfde wijze als in de voorafgaande proeven in zeer kleine hoeveelheden in verschillende zenuwen werd ingespoten. Bij vijf konijnen werden zoo in eenige cervicale zenuwen op de plaats waar deze op de mm. scaleni liggen, zeer kleine dépôts van Oost-Indische inkt gemaakt. Na een tijd, die van 3 uur tot 5 weken varieerde, werden de ingespoten zenuwen onderzocht. Nooit werd een verplaatsing van vrije Oost-Indische inktdeeltjes gevonden, ook microscopisch niet; na eenige dagen was het kleine dépôt onveranderd blijven liggen.

Daarna trad langzamerhand hetzelfde op, als reeds voor collargol en Wasserblau beschreven is, n.l. opneming van het ingespoten materiaal in cellen, die langs de zenuw verspreid lagen. Bij een dier, dat 5 weken nadat in een drietal nn. cervicales kleine hoeveelheden Oost-Indische inkt geïnjecteerd was, werd gedood, was reeds macroscopisch te zien, dat het dépôt gedeeltelijk opgeruimd was; microscopisch lagen de met inkt beladen phagocyten overal verspreid tusschen de zenuwvezels, ook in het ganglion spinale en de spinale wortels, echter in veel kleiner aantal dan in de gevallen met collargol; ook was deze verplaatsing van Oost-Indische inktdeeltjes veel langzamer tot stand gekomen dan die van het collargol, dat een veel sterker prikkel op de weefsels uitoefent dan Oost-Indische inkt.

Het transport van de kooldeeltjes der Oost-Indische inkt heeft uitsluitend intracellulair plaats gevonden; ook hier werden dus geen aanknoopingspunten voor het bestaan van een lymphstroom in de zenuw gevonden.

2) DÉPÔTS VAN KLEURSTOFFEN NAAST ZENUWEN.

Zooals reeds gezegd is, heeft deze reeks proeven boven de vorige dit voordeel, dat de betrokken zenuw anatomisch niet beschadigd wordt, en dat een gemakkelijk diffundeerende stof gedurende

langere tijd in de zenuw kan indringen. De methodiek bestond hierin, dat korreltjes methyleenblauw met een laagje gelatine omgeven werden, dat daarna in formoldampen werd gehard. De doorlaatbaarheid van de gelatinehuls werd zóó gekozen, dat de kleurstof er slechts langzaam doorheen trok. Daardoor kon, wanneer nu de kleurstofkorrel naast een zenuw gelegd werd, het methyleenblauw minstens 24 uur lang in de zenuw binnendringen. Aan methyleenblauw werd hierbij de voorkeur gegeven boven andere kleurstoffen, omdat het nog in zeer sterke verdunning de zenuw intensief kan kleuren.

Bij 4 konijnen, waarbij de kleurstofkorrel resp. 2, 4, 6 en 10 dagen naast de n. ischiadicus gelegen had, werd nu alweer een volkomen negatieve uitkomst verkregen, in zooverre, dat de zenuw slechts over 1—2 cm. afstand in centrale en perifere richting gekleurd was. In een ander geval echter, waar de methyleenblauwkorrel 2 dagen op de n. ischiadicus, naast de trochanter major, had gelegen, zette zich de kleuring tot in het wervelkanaal voort langs de eerste sacrale zenuw, zonder dat echter de wortels van deze zenuw gekleurd waren. In twee andere gevallen, waarin de kleurstoffen naast een cervicale zenuw lag, werd wél een kleuring van de spinale wortels gevonden.

Protocol nr. 52. 19 Maart 1934. Konijn, 2600 gr. Urethaan narcose. N. cervicalis III en IV rechts blootgelegd, op de mm. scaleni. Naast elk van beide een korrel methyleenblauw bevestigd.

20 Maart. $\pm$ 24 u. na vorige ingreep gedood. De kleurstofkorrel heeft in zijn onmiddellijke omgeving een diffuse kleuring veroorzaakt, die echter niet tot aan de wervelkolom is doorgedrongen. Hier zijn slechts de beide cervicale zenuwen, waar de korrels naast lagen, donkerblauw gekleurd. Perifeerwaarts zijn deze zenuwen $\pm$ 2 cm. ver gekleurd. Aan het versche praeparaat wordt nu het halsmerg blootgelegd. Bij C₄ reikt de blauwe kleur juist niet tot aan het ganglion spinale. Van C₃ is echter de ventrale wortel onder het ganglion langs gekleurd, dit is zelf geheel kleurloos, evenals de dorsale wortel. Van de ventrale wortel uit zet zich de blauwkleuring lang: enkele vezels van een filum radiculare voort, tot dicht bij de plaats, waar dit in het ruggemerg verdwijnt. De overige fila radicularia, het ruggemerg en de meningen zijn kleurloos.

Op dezelfde wijze werden nog bij twee andere dieren kleurstofkorrels naast cervicale zenuwen gelegd. Bij één hiervan deed zich

hetzelfde voor als in het hierboven beschreven geval, dus een kleuring van de ventrale wortel, terwijl ganglion spinale en dorsale wortel ongekleurd waren; bij het andere dier was de kleurstof niet tot in de wortels doorgedrongen.

Hoe men deze eigenaardige verspreiding van methyleenblauw verklaren moet, is mij niet duidelijk. De vergelijking met het gedrag van tetanustoxine dringt zich op; immers ook dit dringt blijkbaar alleen in de ventrale wortels binnen. Men zou nu inderdaad, evenals voor tetanustoxine, ook voor methyleenblauw kunnen aannemen, dat het zich langs de axonen verplaatst. Immers het is bekend, dat methyleenblauw in een zenuw, in de axonen binnendringt en deze kleurt (dit in tegenstelling tot het door mij gebruikte ijzerzout, en tot een kleurstof als trypaanblauw welke stoffen nooit in de zenuwvezels worden gevonden). Ter vergelijking werden eenige proeven met natriumferrocyanide genomen, op dezelfde wijze als hier voor methyleenblauw beschreven is. Hierbij werd nooit een indringen van het ijzerzout in de spinale wortels gevonden; slechts in de onmiddellijke omgeving van het dépôt werd het ijzerzout in de zenuw aangetroffen.

3) INTRAMUSCULAIRE INJECTIE VAN VERSCHILLENDE OPLOSSINGEN.

In de onderstelling, dat een eventuele ascendeerende lymphstroom in motorische zenuwen zijn oorsprong in het spierweefsel zou hebben, werd onderzocht, of opgeloste stoffen, die in het spierweefsel gebracht werden, dit misschien behalve door bloed- en lymphvaten ook voor een deel langs de zenuwen zouden verlaten. Voor dit doel werden oplossingen van natriumferrocyanide, methyleenblauw, trypaanblauw en karmijn intramusculair ingespoten.

Protocol nr. 28. Mei 1933. Konijn, 1900 gr. Urethaan narcose. In 3½ uur 4 maal 1 cc. 5 % natriumferrocyanide intramusculair beiderzijds in de kuitspieren. Deze worden met inductieslagen tweemaal per seconde tot contractie gebracht. Een half uur na de laatste injectie wordt het dier gedood, en gefixeerd door inspuiten van een mengsel van 1 % ferrichloride, 1 % zoutzuur, 10 % formol in de aorta. Hierbij ontstaat in alle bloedvaten een neerslag van Berlijnsch blauw, het ijzerzout was dus blijkbaar in de algemeene circulatie gekomen. De kuitspieren blijken zelf slechts zeer

weinig Berlijnsch blauw te bevatten. Wel zijn de bloedvaten in en om het ingespoten gebied sterk gekleurd, evenals de lymphknoop in de kniekuil, met eenige aanvoerende lymphvaatjes. De zenuwen echter zijn, ook onder de loupe, in en buiten de geïnfiltreerde spieren volkomen kleurloos. Wel liggen er gekleurde bloedvaten langs en in de kniekuil is ook het losse bindweefsel rondom de zenuwen blauw gekleurd.

Microscopisch blijken de kleine zenuwtakjes in de geïnfiltreerde spieren geheel vrij van Berlijnsch blauw te zijn. Wel is het te vinden in de n. tibialis, in de kniekuil. Het ligt in deze zenuw in het lumen en de wanden van arteriën, venen en capillairen, en ook rondom deze vaten, in het bindweefsel van de zenuw. Ditzelfde ziet men in het losse bindweefsel rondom de zenuw. Het ijzerzout heeft zich hier blijkbaar door de vaatwand heen in het bindweefsel begeven. Of dit reeds tijdens het leven van het dier, of daarna, dus tijdens de fixatie, is geschied, kan ik niet uitmaken. Zeker is, dat hierdoor groote voorzichtigheid geboden is bij de interpretatie van de praeparaten. Hier en daar ziet men nu, in coupes van de n. tibialis ter hoogte van de kniekuil, een laagje Berlijnsch blauw tusschen de perineurale lamellen, dat niet duidelijk met een bloedvat in verband staat. Iets verder centraal, waar de n. tibialis in het bovenbeen tusschen de buigspieren ligt, is dit laagje kleurstof niet meer te vinden. Hier ligt alleen Berlijnsch blauw in en om de bloedvaten.

Alles bijeen genomen blijkt hieruit, dat het ijzerzout wel in de zenuw was ingedrongen, maar vermoedelijk alleen langs de bloedbaan, en van hier uit, al of niet postmortaal, in het bindweefsel van de zenuw.

Proeven met karmijn- en trypaanblauw gaven in en om het geïnfiltreerde gebied zelfs opvallend kleurloze zenuwen te zien: methyleenblauw kleurde na intramusculaire injectie alle zenuwen in de omgeving, zooals te verwachten was; maar ook in deze proeven, die op dezelfde wijze werden uitgevoerd als de zoojuist beschrevene met het ijzerzout, breidde zich de kleuring van de zenuwen niet buiten het geïnfiltreerde gebied uit; de n. tibialis b.v. was in het onderbeen sterk gekleurd, vooral in zijn spier-takken; ter hoogte van de fossa poplitea verminderde de kleur en in het bovenbeen was de zenuw volkomen kleurloos.

Tenslotte werden nog bij 4 volwassen caviae de rugspieren beiderzijds met kleurstoffen geïnfiltreerd, bij twee dieren met 1 cc. 1 % opl. van trypaanblauw in Ringer, bij de twee andere met 1 cc. 1 % opl. van methyleenblauw in Ringer. Bij de trypaanblauwdieren waren na 24 uur ook in het geïnfiltreerde gebied de

zenuwen volmaakt kleurloos gebleven. Bij de methyleenblauwdieren, waarvan het eene na 7 uur, het andere na 24 uur werd gedood, waren wel weer in het geïnfiltreerde gebied donkerblauw gekleurde zenuwen te vinden, doch vóórdat deze het for. intervertebrale binnendrongen, hadden zij hun kleur reeds geheel verloren; aan de spinale wortels werd ook onder de binoculaire loupe (30 X) nooit een blauw vezeltje gevonden.

. De proeven met intramusculaire injectie gaven dus geen aanwijzingen vóór het bestaan van een ascendeerende lymphstroom in de zenuw.

4) SUBARACHNOIDEALE INJECTIE.

Hoewel er over de verspreiding van subarachnoideaal ingebrachte stoffen zeer veel geschreven is, geeft de literatuur geen bevredigend antwoord op de vraag, op welke wijze het perineurium van de zenuw met de meningen samenhangt, en of hier verband tusschen de spleten in de zenuw en de subarachnoideale ruimte bestaat. Vooral voor de hersenzenuwen is dit onzeker.

Het doel van de volgende proeven was nu, te zien, of in de liquor gebrachte ijzerzouten in de perineurale ruimten van de hersenzenuwen binnendringen; tegelijkertijd werd in de microscopische praeparaten, die van de hersenen met de uittredende hersenzenuwen werden gemaakt, op de verhouding van de arachnoidea ten opzichte van die zenuwen gelet. ELMAN heeft deze verhouding voor de spinale zenuwen beschreven. De plaats, waar de zenuw de subarachnoideale ruimte verlaat, wordt door hem „*subarachnoid angle*” genoemd; hier zal ik de naam *annulus arachnoidealis* gebruiken.

Protocol nr. 57. Maart 1934. Konijn, 2800 gr. Suboccipitale punctie onder urethaan-aethernarcose. 1 cc. liquor wordt door 1 cc. van een oplossing van 0.5 % geelbloedloogzout en 0.5 % ferriammoniumcitraat in aqua dest. vervangen. Geen reactie. 2 uur later gedood. De bovenste lichaamshelft wordt gefixeerd door injectie van 10 % formol met 1 % zoutzuur in de aorta. De hersenschedel met het bovenste gedeelte van de halswervelkolom wordt later ontkalkt, gedeelten ervan worden op de gebruikelijke wijze in paraffine ingesloten en gesneden; kleuring volgens van Gieson.

Op deze wijze werden 6 konijnen behandeld, waarvan er echter

4 met een meer geconcentreerde oplossing van de ijzerzouten (1—2 %) werden ingespoten; deze dieren vertoonden reeds tijdens de injectie lichte clonische krampen over het geheele lichaam, die een gevolg moeten zijn geweest van het indringen van het geelbloedloogzout in het hersenweefsel; de hier gebruikte concentraties zijn n.l. hypertonisch. Inderdaad was hier, in coupes van de hersenen, in de randgedeelten overal Berlijnsch blauw in het weefsel neergeslagen. In deze praeparaten was nu het ijzerzout ook in de hersenzenuwen over korte afstand buiten de subarachnoïdale ruimte te vinden, echter nooit buiten de schedel. Wel was het een half uur na de injectie in lymphknoopen aan de schedelbasis aanwezig, waarheen dus blijkbaar liquor was afgevoerd; wanneer dus in diezelfde tijd een deel van de liquor langs hersenzenuwen afgevoerd was, had men ook in die zenuwen, buiten de schedel, Berlijnsch blauw mogen verwachten*).

De minder geconcentreerde isotonische oplossing gaf helaas een veel geringer neerslag van Berlijnsch blauw. Hier werd in de hersenzenuwen nooit eenige kleurstof gevonden.

Wat nu de bouw van de annulus arachnoidealis van de hersenzenuwen aangaat: voorzoover deze in de praeparaten goed zichtbaar, d.w.z. gunstig getroffen was, werd altijd het volgende gezien (zie fig. 4). De dura, door het fuchsine van de van Gieson-kleuring intens rood gekleurd, gaat in de bindweefselhuls van de zenuw over; de arachnoidea daarentegen, die er door zijn gele tint duidelijk van afsteekt, is teruggeslagen op de wortelbundels, en sluit daardoor de subarachnoïdale ruimte op dit punt af van alles wat zich daarbuiten bevindt, dus ook van de spleten in de zenuw. Vaak ontbreken deze spleten trouwens op dit punt, doordat de dura eng om de zenuw sluit. Villi arachnoideales, d.w.z. ingroeijingen van de arachnoidea in de dura, werden op deze plaats nooit gezien; dura en arachnoidea waren er volkomen gescheiden. Soms werd het beeld gecompliceerd, doordat de hoek tussen arachnoidea en zenuw met een fijn netwerk van arach-

*) Ik laat hier de fila olfactoria buiten beschouwing. Hierlangs was n.l. het ijzerzout tot onder het neusslijmvlies gekomen, wat in overeenstemming is met de vondsten van KEY en RETZIUS, WEED, IWANOF en anderen.

noideale celbalken was opgevuld, vooral bij de n. trigeminus; of doordat, zooals bij n. trigeminus en n. vagus, de subarachnoideale ruimte een uitstulping vormt, die de zenuw omgeeft tot in de opening, waardoor hij de schedel verlaat. Ook deze uitstulping is echter perifeerwaarts gesloten.

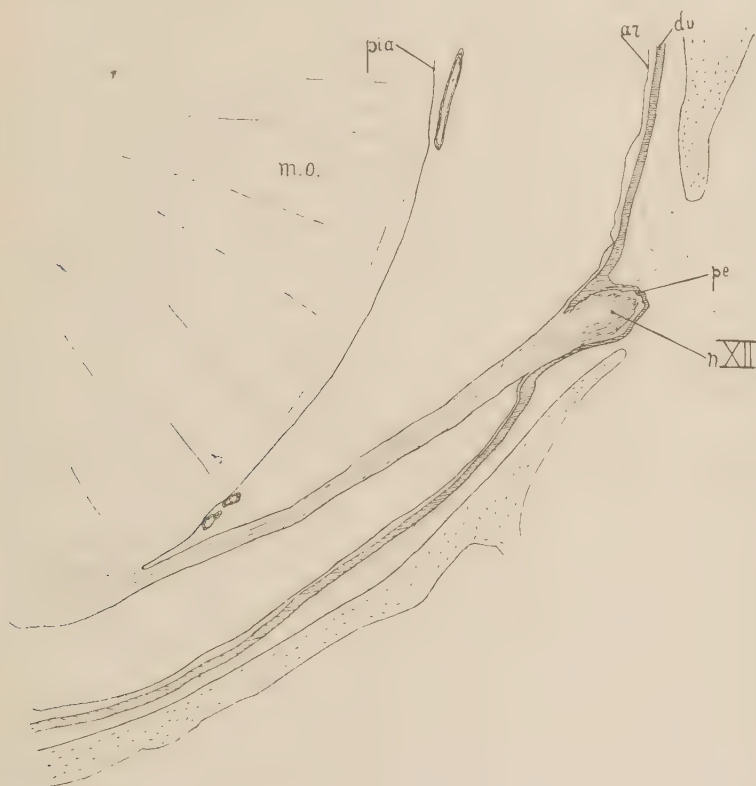


Fig. 4.

Annulus arachnoidealis van de n. hypoglossus, op een dwarse doorsnede van de medulla oblongata van een konijn. Vergr. 30 $\times$. m.o. medulla oblongata, ar arachnoidea, du dura, pe perineurium.

Natuurlijk is het nu toch geenszins uitgesloten, dat onder bepaalde omstandigheden de anatomisch gesloten annulus arachnoidealis bij het levende dier bepaalde stoffen uit de liquor zal doorlaten. Ik kan op grond van mijn proeven, en de beelden in de microscopische praeparaten, slechts het volgende vaststellen:

1° anatomisch zijn de subarachnoideale ruimte en de spleten in de zenuw (bij het konijn) van elkander gescheiden;

2° subarachnoideaal ingebracht geelbloedloogzout werd na korte tijd wél in lymphknoopen aan de schedelbasis, en onder het neusslijmvlies gevonden, doch niet in de hersenzenuwen buiten de schedel, uitgezonderd de fila olfactoria en de n. opticus.

D. CONCLUSIES.

Wendt men zich eerst tot de morphologische zijde van het probleem van de lymphstroom in de zenuw, dan dringt zich vóór alles de vraag op, of er wel ruimten, van welke vorm dan ook, binnen het perineurium van de zenuw voorkomen, waarin zich lymfhe zou kunnen bewegen. Om het systeem van spleten, dat KEY en RETZIUS en anderen door middel van injectie aantoon- den, als zoodanig te beschouwen, zou eerst moeten vaststaan, dat men hier werkelijk met gepraeformeerde ruimten te maken heeft die dus niet pas door de injectie ontstaan zijn. Nu valt het zeer moeilijk uit te maken, of een vloeistof, die men onder druk in een weefsel inspuist, zich langs al of niet gepraeformeerde wegen daarin verspreidt, vooral als de gevonden ruimten geen eigen wand hebben; en zeker zal de in een zenuw ingespoten vloeistof niet veel anders kunnen doen, dan zich binnen het perineurium, dat een stevige afsluiting vormt, door de zenuw verplaatsen. Wel zijn nu volgens KEY en RETZIUS de wanden van de betreffende spleten volledig met endotheel bekleed, overigens hebben zij evenwel inderdaad geen eigen wand. Nu is er behalve deze endotheelbekleding nog een ander argument ten gunste van het bestaan van deze spleten in de levende zenuw aan te voeren, namelijk de groote verschuifbaarheid van de dicht opeengepakte zenuwvezels binnen de eng daaromheen sluitende perineurale huls. Dat deze verschuifbaarheid inderdaad niet gering is, blijkt o.m. uit een onderzoek van NAUCK (1931). Hierin wordt beschre- ven, hoe de zenuwvezels in de bundel in ongerekte toestand sterk geslingerd en om elkander gedraaid liggen, waardoor ontstaat die eigenaardige dwarse streping van de levende zenuw, die men vooral bij loupevergrooting zoo duidelijk ziet. Wordt nu de zenuw sterk gerekt, dan komen de vezels gestrekt te liggen, en de streping verdwijnt. Er vindt dus, als de zenuw gerekt wordt, een sterke

verschuiving van de zenuwvezels, onderling en ten opzichte van het perineurium plaats, die alleen mogelijk is door een zeer los verband tusschen deze elementen. Het bestaan van de spleten, die volgens KEY en REIZIUS de zenuwvezels van elkaar en van het perineurium scheiden, wordt nu dus wel zeer aannemelijk. Tegen de naam „lymphruimten” voor deze spleten blijft echter bezwaar bestaan. Immers deze naam onderstelt lymfhe, die nooit door iemand is gezien, en wat de ruimte betreft, de peri- en endoneurale spleten zijn vermoedelijk in de levende zenuw uiterst nauw en slechts potentieel aanwezig.

In microscopische praeparaten, waarin geen spleten door schrompeling ontstaan waren*), zag ik binnen het perineurium van de zenuw nooit eenige open ruimte, afgezien van de lumina der bloedvaten. Slechts door schrompeling ontstaan ruimten om de zenuwvezels; dit zijn kunstmatige vergrootingen van de in vivo capillaire spleten. Hoe nauw deze spleten zijn, blijkt ook uit het feit, dat zeer kleine hoeveelheden vloeistof voldoende zijn om hen over groote afstanden te vullen, zooals in het vorige hoofdstuk beschreven is. Dat zich in zoo uiterst nauwe spleten lymfhe zou bewegen, is wel niet a priori uitgesloten, maar het lijkt niet zeer waarschijnlijk.

Een ander bezwaar tegen de naam „lymphruimten” ligt hierin, dat nooit verband is aangetoond tusschen de spleten binnen het perineurium en het lymphvaatstelsel buiten de zenuw. In mijn eigen proeven heb ik ook nooit gezien, dat zich een lymphvat had gevuld met de stoffen, die binnen het perineurium werden gebracht.

Wat de door sommigen onderstelde open samenhang tusschen de spleten in de zenuw en de subarachnoïdale ruimte aangaat ook deze meen ik te mogen ontkennen. Ongetwijfeld is het mogelijk, dat zich een in een zenuw ingespoten vloeistof in de subarachnoïdale ruimte uitstort, doch dit is een gevolg van te hooge druk bij de injectie. waardoor de arachnoïdea scheurt op

*) Deze praeparaten werden via methylbenzooat-celloidine in paraffine ingesloten. De temperatuur van de paraffine werd op het smeltpunt gehouden, zoodat het praeparaat niet hooger werd verwarmd, dan strikt noodig was (vgl. Winiwarter, 1932). Meestal was de zenuw zoo weinig, of zoo gelijkmatig, geschrompeld dat het perineurium eng om de vezels sloot.

de plaats, waar deze zich rondom aan de zenuw aanhecht. Normaliter bestaat er op deze plaats een volledige afsluiting van de subarachnoïdale ruimte. Ook voor de meeste hersenzenuwen geldt dit vermoedelijk. Wel vond WEED, zooals vroeger besproken is, subarachnoïdaal ingebracht ijzerzout in de perineurale ruimten van de laatste hersenzenuwen terug, doch op grond van eigen waarnemingen houd ik dit voor een kunstproduct. Slechts de 1e, 2e en 8e hersenzenuw nemen een afzonderlijke plaats in, daar zij door uitloopers van de subarachnoïdale ruimte omgeven zijn.

Wat nu de physiologische zijde van het vraagstuk betreft, d.i. dus het al of niet bestaan van een regelmatige (centripetale of centrifugale) vloeistofstroom in het besproken systeem van spleten in de zenuw: mijn eigen proeven geven geen enkele aanwijzing voor het bestaan van een dergelijke strooming. Echte oplossingen, colloïdale oplossingen en suspensies, die binnen het perineurium van een zenuw werden gebracht, verplaatsten zich daar na afloop van de injectie niet meer, afgezien van een geringe diffusie, die in beide richtingen, naar de periferie en naar het centrum, even ver ging. Eerst in de loop van eenige weken werd een verdere verspreiding van colloïden en suspensies gevonden, die aan een transport door zwerfcellen te danken was, en die zich ook in beide richtingen even ver uitstreckte. Dépôts naast zenuwen intramusculaire en subarachnoïdale injectie van opgeloste stoffen gaven geen verplaatsing ervan langs de zenuw te zien. Een uitzondering maakte in enkele gevallen het methyleenblauw, dat zich echter vermoedelijk door de axonen verplaatste.

Lijnrecht in tegenspraak hiermede zijn de conclusies, waartoe YUIEN en eenige anderen komen. Wat het werk van YUIEN betreft: zijn uitkomsten berusten, zooals reeds gezegd is, zonder de minste twijfel op een kunstmatige verplaatsing van de ingespoten stoffen. De hoeveelheden, die hij gebruikte, waren veel te groot. Gewoonlijk werd door hem 0,5 cc. ingespoten, terwijl reeds de helft daarvan genoeg is om tijdens het injicieeren het ruggemerg te bereiken, als de injectie in de n. ischiadicus van een konijn, in het bovenbeen, geschiedt. Wat verder het indringen van het ijzerzout in het ruggemerg tot aan de motorische cellen betreft, zooals YUIEN dat vond, m.i. moet dit worden verklaard door het feit, dat de gebruikte oplossing sterk hypertoonisch was

(5 %, zelfs 10 % natriumferrocyanide); na subarachnoïdale injectie vindt men een veel minder hypertonische oplossing (2 %) reeds na $\frac{1}{2}$ uur diep in het weefsel van hersenen en ruggemerg ingedrongen. Onder de druk van de injectie moet dus in YUIEN's proeven de oplossing tot in de spinale wortels zijn gekomen, en van hier heeft zich de sterk hypertonische oplossing in het ruggemerg verspreid.

Ook TEALE en EMBLETON gebruikten dezelfde groote hoeveelheden vloeistof voor hun proeven bij konijnen (0,5 cc. trypaanblauwsuspensie), zoodat ook hun uitkomsten met het oog op een lymphstroom waardeloos zijn. Hetzelfde geldt voor het werk van ULJANOF.

Wat de ascensie van tetanustoxine langs de zenuw betreft, een verschijnsel dat voor het eerst de gedachte aan een ascendeerende lymphstroom in de zenuw heeft doen opkomen, deze vindt, zooals reeds besproken is, waarschijnlijk niet in de peri- en endoneurale spleten, doch in de axonen plaats. Ook andere verschijnselen uit de pathologie, die vaak aan een lymphstroom in de zenuw werden toegeschreven, staan hiermede, zooals in het historisch overzicht reeds gebleken is, bij nadere beschouwing niet in verband. Teveel is hier blijkbaar over het hoofd gezien, dat het perineurium een zoo dichte afsluiting vormt rondom de zenuwvezels, dat hetgeen zich daarbinnen ophoopt, de neiging moet hebben om zich binnen de perineurale huls in beide richtingen een weg te banen; zoo b.v. de bacteriën in de proeven van HOMËN en LAITINEN; het exsudaat bij ontstekingen, zooals in de proeven van ORR en ROWS (vgl. de zwerfcellen in mijn proeven). Voor wat zich binnen het perineurium bevindt, is de weg naar het centrum evenals naar de periferie, de weg van de minste weerstand. Verbindingen van de spleten binnen het perineurium met ruimten buiten de zenuw schijnen er niet te zijn. Dit moet ook de reden zijn, waarom in mijn proeven met collargol, Wasserblau en Oost-Indische inkt de hiermede beladen zwerfcellen de zenuw niet verlieten, maar zich over aanzienlijke afstanden in de zenuwbundels verplaatsten, zelfs tot aan het ruggemerg toe.

Tegenover de hypothese van een ascendeerende lymphstroom in de zenuw, die ik dus meen te mogen verwerpen, staat nu nog de onderstelling, dat de liquor cerebros spinalis ten deele langs

lymphwègen in de zenuwen zou afvloeien. Voor de spinale zenuwen is dit door ELMAN weerlegd, en mijn eigen waarnemingen maken het ook voor de meeste hersenzenuwen onwaarschijnlijk. Wat de vondsten van JACOBI, LÖHR en anderen na subarachnoideale injectie van contraststoffen aangaat, wel werden deze stoffen na korte tijd op Röntgenfoto's in of naast zenuwen gezien, doch een scherpe localisatie is hier niet mogelijk, en het is dus op grond van het voorafgaande het waarschijnlijkst, dat de contraststof niet in de zenuw, maar in lymphvaten of andere ruimten naast de zenuw terecht was gekomen.

Ik meen nu deze besprekingen over de lymphstroom in de zenuw te mogen besluiten met de volgende conclusies:

1. Er bestaat binnen het perineurium der zenuwbundels een samenhangend systeem van capillaire spleten, dat zich eenerzijds tot in de spinale wortels, anderzijds tot in de fijnste vertakkingen van de zenuw uitstrekt.

2. Dit systeem hangt niet met ruimteën buiten de zenuw samen, met name niet met het lymphvaatsstelsel en niet met de subarachnoideale ruimte.

3. Voorzooover zich in dit systeem van spleten normaliter eenige vrij beweeglijke vloeistof bevindt, vertoont deze geen streaming, die in staat zou zijn vreemde stoffen, welke men in die spleten brengt, met zich mede te voeren.

4. Wat men als een experimenteel bewijs voor het bestaan van een dergelijke streaming heeft aangevoerd, n.l. het feit, dat bij levende dieren in een zenuw ingespoten kleurstoffen en reagentia na eenige uren in de spinale wortels worden aangetroffen, berust op een reeds tijdens de injectie onopgemerkt tot stand gekomen vulling van de spleten in de wortels.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich einerseits mit der anatomischen Ausdehnung der sogenannten Saftspalten im Nerven, andererseits mit der Frage nach dem Saftstrom in diesen Spalten. Es wird zuerst eine Übersicht gegeben über anatomische, physiologische und pathologische Daten, die mit jenen Fragen zusammenhängen. Nacheinander werden kurz der Bau der Nervenhiillen, die Ergebnisse postmortaler Injektionen in die Nerven.

und die Blut- und Lymphgefässversorgung der Nerven besprochen. Darauf folgt eine etwas ausführlichere, kritische Übersicht über die sehr verschiedenen Erscheinungen, die man mit dem hypothetischen Saftstrom im Nerven zu erklären versucht hat. Es sind das die Fortbewegung des Tetanustoxins im Nerven, die Ergebnisse der Versuche von HOMÉN und LAITINEN, ORR und ROWS, QUILLOT, mit verschiedenen Bakterien, die angebliche Fortbewegung fremder Stoffe, die man beim lebenden Tiere in die Nerven hineinbrachte (ALFORD u. SCHWAB, TEALE u. EMBLETON, WISCHNEFSKI, YUIEN, ULJANOF) und schliesslich der Abtransport, am Nerven entlang, von Kontraststoffen, die in den Liquor cerebros spinalis eingeführt waren (JACOBI u. LÖHR). Positive und negative Ergebnisse stehen einander hier sosehr gegenüber, dass eine erneute Prüfung gewünscht erscheint. Vor Allem die Arbeit YUIEN's (1928) erfordert eine Nachprüfung. Dieser Autor injizierte eine Mischung von Eisensalzen in die Nerven lebender Kaninchen, und konnte nach einigen Stunden das Eisen, durch die Berlinerblaureaktion, in den Spinalnerven und bis im Rückenmark nachweisen. Auf Grund seiner Ergebnisse schliesst YUIEN, dass es im Nerven zwei entgegengestellte Saftströmungen gibt, n. l. eine zentripetale in den motorischen und eine zentrifugale in den sensibelen Nerven.

Im nächsten Abschnitt wird über die Ergebnisse eigener Experimente berichtet, in denen versucht wurde, bei Kaninchen einen Saftstrom im Nerven nachzuweisen. Es wurden folgende Versuchsreihen ausgeführt:

1. Injektionen in den lebenden Nerven.
2. Niederlegung von Farbstoffdepots neben dem Nerven.
3. Intramuskuläre Injektion verschiedener Stoffe.
4. Subarachnoideale Injektion.

Die erste Versuchsreihe ergab zunächst, dass die von YUIEN und Anderen in die Nerven eingespritzten Flüssigkeitsmengen ($1\frac{1}{2}$ cc.) im Verhältnis zu den verfügbaren Räumen so gross waren, dass sie sich schon während der Injektion durch die Nerven bis zum Rückenmark ausgebreitet haben müssen. Es genügt z. B. schon 0,2 cc., um bei einem mittelgrossen Kaninchen den N. ischiadicus vom Oberschenkel aus bis in seine spinalen

Wurzeln hinein zu injizieren. Diese Tatsache scheinen frühere Untersucher übersehen zu haben. Es wurden nun in den weiteren Versuchen nur sehr kleine Flüssigkeitsmengen injiziert (gewöhnlich 5 mm³, eine Menge die sich über ungefähr 1 cm. in den Nerven ausbreitete), und zwar wurden echte Lösungen, kolloidale Lösungen und Suspensionen verwendet. Die Versuche mit echten Lösungen (meistens wurde eine Mischung von Eisensalzen gebraucht, aus der nachher Berlinerblau gefällt wurde) fielen vollkommen negativ aus, insofern als niemals mehr als eine geringe Diffusion gefunden wurde, die sich in beiden Richtungen, perifer- und zentralwärts, gleich weit erstreckte. Dieses war auch in einem rein motorischen Nerven (N. hypoglossus) der Fall.

Kolloidale Lösungen (Collargol, Trypanblau, Wasserblau) breiteten sich im Nerven in den ersten 24 Stunden ebenso, in beiden Richtungen, über sehr geringe Entfernungen aus; und zwar ging die Verbreitung in einem intakten Nerven nicht weiter als in einem Nervenabschnitt, der durch Ligaturen isoliert war. Wenn aber kleine Collargol- oder Wasserblaumengen wochenlang im Nerven, z. B. im N. ischiadicus, liegen blieben, war eine Ausbreitung dieser Stoffe über grössere Strecken peripher- und zentralwärts zu Stande gekommen, zentralwärts sogar bis an das Rückenmark. Die Farbstoffe fanden sich sowohl in der dorsalen, wie in der ventralen Wurzel; sie lagen dabei in kleinen Zellen eingeschlossen, die, einzeln oder gruppenweise, im Nerven und seinen Wurzeln sowie im Ganglion spinale zerstreut waren. Wahrscheinlich handelt es sich um Wanderzellen, die sich, anstatt mit ihrem Inhalt den Nerven zu verlassen, aktiv bis in die Spinalwurzeln fortbewegt haben. Wasserblau wurde noch 3 Monate nach der Injektion in einen Cervicalnerven in ihm und in seinen Spinalwurzeln zurückgefunden. Auch dieses war intrazellular gelegen.

Als Suspension wurde chinesische Tusche verwandt. Dieselbe wurde nach einigen Tagen unverändert am Injektionsort gefunden, dann wurde sie allmählich von Wanderzellen peripher- und zentralwärts im Nerven verschleppt. Da nun dieser Transport von kolloidal gelösten bzw. suspendierten Substanzen vermutlich nur durch aktive Zell-Wanderung zustande gekommen ist, so lässt sich auch aus den Versuchen mit diesen Stoffen nicht auf einen

Saftstrom im Nerven schliessen. Dasselbe muss von den Versuchen mit Farbstoffdepots neben den Nerven und mit intramuskulärer Injektion verschiedener Stoffe gesagt werden.

Schliesslich wurde in Versuchen, in denen kleine Mengen Liquor durch ein gleiches Quantum von einem Gemisch von Eisensalzen ersetzt wurden, die Durchtrittsstelle der Hirnnerven durch die Arachnoidea studiert, in Bezug auf den oft behaupteten Zusammenhang zwischen den Spalträumen im Nerven und dem Liquorraum. In Ubereinstimmung mit den Befunden von ELMAN für die Spinalnerven, wurde auch an den Austrittsstellen der Hirnnerven eine Trennung zwischen den genannten Räumen gefunden.

Am Ende werden folgende Schlüsse gezogen:

1. Innerhalb vom Perineurium der Nerven besteht ein zusammenhängendes System kapillarer Spalten, welches sich zentralwärts bis in die Spinalwurzeln, peripherwärts bis in die feinsten Endverzweigungen ausdehnt.

2. Dieses System hängt weder mit dem Lymphgefässsystem, noch mit dem Liquorraum zusammen.

3. Soweit in diesen Spalten normalerweise überhaupt frei bewegliche Flüssigkeit vorhanden ist, zeigt diese keinerlei Strömung, die im Stande wäre, in die Spalträume eingebrachte fremde Substanzen mit sich zu führen.

4. Wenn man beim lebenden Tiere fremde Stoffe in die Nerven einspritzt und dieselben nach einigen Stunden bis in den Spinalwurzeln vorfindet, so sind diese nicht von einem Saftstrom mitgeführt, sondern schon während der Injektion unmerklich bis in die Wurzeln vorgedrungen.

— — —

F. GERAADPLEEGDE LITERATUUR.

- ALFORD and SCHWAB, Some experiments bearing on the flow of lymph in nerves. Journ. mental and nervous diseases, Bd. 47. 1918.
- ASCHOFF und ROBERTSON, Über die Fibrillentheorie und andere Fragen der Toxin- und Antitoxinwanderung im Nerven. Med. Klinik Bd. 26. 1915
- BARTELS, Das Lymphgefäßsystem. Fischer. Jena. 1909.
- BUITINK, A. B., Über die Gefäßversorgung der Nerven der unteren Extremität bei menschlichen Feten. Zal verschijnen in Anat. Anzeiger, 1934.
- BUTTON, The path of toxins to the central nervous system. Brit. med. journal vol. I, 1921.
- DEFRISE, Aldo, in: Archivio gen. di Neurol., psych. e psicoanalisi. II, 1. pg. 102, 1930.
- DYKE and DEERY, Bull. Neurol. Inst. New York, I 3. 1931.
- ELMAN, Spinal arachnoid granulations with especial reference to the cerebrospinal fluid. Bull. John Hopkins Hosp. XXXIV, 1923.
- FIELD, On the absorption of toxins by the Nerves. Proceedings Soc. f. exp. biol. and med. IV, 1906.
- FLEXNER, Some problems of the origin, circulation and absorbtion of cerebrospinal fluid. Quart. Review biol. VIII/4, 1933.
- FLETCHER, Tetanus dolorosus, and the relation of tetanustoxin to the sensory nerves and the spinal ganglia. Brain. XXVI, 1903.
- FRIEDEMANN u. ELKELES, Über die Permeabilität der Bluthirnschranke für Bakteriengifte. Zeitsch. ges. exp. Med. LXXIV, 1930.
- FRÖHLICH u. MEYER, Untersuchungen über den Tetanus. Arch f. exp. Pathol u. Pharmakol. LXXIX, 1916.
- FUNAOKA, Untersuchungen über das periphere Nervensystem. I. Die Injektion des Nervensystems. Kyoto, 1930.
- GUYON, Gaine lamelleuse des nerfs périphériques et arachnoide du système nerveux central. Comptes rendus Soc. biol. CX, 1932 pg. 1182
- HASSIN, Peripheral nerves, anatomic and pathologic considerations Archives of Neurol and psych. XXVII, 1932.
- HOMEN u. LAITINEN, Wirkung von Streptokokken und ihren Toxinen auf periphere Nerven, Spinalganglien, und Rückenmark. Zeigler's Beitr. z. path. Anat. XXV, 1889.

- IWANOF, Über die Abflusswege/ aus den submeningealen Räumen des Rückenmarks. Zeitschr. ges. exp. Med. LVIII, 1928.
- JACOBI, LÖHR und WUSTMANN, Über die Darstellung des zentralen und peripheren Nervensystems im Röntgenbild. J. A. Barth, Leipzig, 1934.
- JOSSIFOV, Die ableitenden Lymphgefäße der peripheren Nerven usw. 1931. Zie: Berichte wiss. Biol XXIII ¹¹/₁₂, pg. 715.
- KEY und RETZIUS, Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. Stockholm 1876.
- LÖHR und JACOBI, Die Darstellung der peripheren Nerven im Röntgenbild. Arch. klin. Chir. Bd. 171, 1932.
- MANENKOF, Experimentelle Befunde zur Frage des Mechanismus einer direkten Affektion der Oblongata bei diffuser Peritonitis. Zeitschr. ges. exp. Med. LXIV, 1929.
- MARIE et MORAX, Recherches sur l'absorption de la toxine tétanique dans le nerf. Ann. Inst. Pasteur, XVI, 1902.
- MEYER und RANSOM, Untersuchungen über den Tetanus. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 49, 1903.
- MIES, Über die Gefäßversorgung des N. ischiadicus beim Frosch. Pflüger's Arch. Bd. 214, 1926.
- MÖLLENDORFF, W.v., Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Berlin, Springer, 1929.
- NAUCK, Bemerkungen über den mechanisch-funktionellen Bau der Nerven. Ergänzungsheft z. Anat. Anz. Bd. 72, 1931.
- ORR and ROWS, Lymphogenous infection of the central nervous system. Brain XXXVI, 1914.
- OGATA, zie: Funaoka.
- PERMIN, Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Pathogenese und Therapie des Starrkrampfes. Mitt. aus den Grenzgeb. d. Mediz. u. Chir. XXVII, 1914.
- PITRES et VAILLARD, Maladies des nerfs périphériques. Baillière Paris, 1924.
- PONOMAREF, Zur Frage der Pathogenese des Tetanus und der Fortbewegung des Tetanustoxins längs dem Nerven. Zeitschr. ges. exp. Med. LXI, 1928.
- QUILLOT, Rôle des nerfs dans la conduction des infections. Thèse, Paris, 1903.
- ROBERTSON, The distribution of tetanustoxin in the body. Amer. Journ. med. sc. vol. 152, 1916.
- ROUVIÈRE, Lymphatiques de l'homme. Masson, Paris, 1932.

- SAKATA: zie Funaoka.
- SHDANOF, Abführende Lymphgefäße von Nervenstämmen der Extremitäten des Menschen, 1931. Zie: Anat. Ber. XXVI, ref. nr. 1609.
- SPERANSKI, Le rôle du système nerveux central dans les processus morbides locaux. Ann. Inst. Pasteur XLII, 1928.
- TAKABATAKE, Gibt es im Nerven einen Saftstrom? Arb. III Abt. anat. Inst. Kyoto, A. Heft 3, 1932.
- TEALE and EMBLETON, On the path of spread of bacterial exotoxins. Journ. of path. and bact. XXIII, 1919.
- ULJANOF, Über den Mechanismus des Eindringens verschiedener Substanzen in das Hirngebiet längs den Scheiden der Blutgefäße und Nerven. Zeitschr. ges. exp. Med. LXIV, 1929.
- WEED, Studies on cerebrospinal fluid. Journal med. research XXXI, 1914.
- WINIWARTER, H. de, Procédé Simple d'inclusion dans la paraffine. Bull. d'Hist. 9. 1932.
- WISCHNEFSKI, Über die Bedingungen einer verschiedenen Schnelligkeit der Fortbewegung der Farbstoffe in den Nerven. Zeitschr. ges. exp. Med. LXI, 1928.
- YAMADA, zie: Funaoka.
- YUIEN, On the direction of the lymphatic stream in the nerve. Folia anat. Japon. VI, 1928.
- YUIEN, On the spreading path or stains injected into the nerve. Fol. anat. Japon. VII, 1929.

STELLINGEN.

I.

Aan de kauwspieren moet een belangrijke statische functie worden toegekend, welke berust op een samenwerking met de dorsale en ventrale musculatuur van de hals.

II.

Voor de bewegingen, welke in het atlanto-occipitale gewricht om een transversale as worden uitgevoerd, hebben de Mm. sternocleido-mastoidei geen beteekenis.

III.

Regelmatige lichaamsbeweging, zoo mogelijk in de vorm van sport, vormt een belangrijk onderdeel van de therapie voor de jeugdige diabetespatiënt.

IV.

Herhaalde röntgenbestralingen van het oog kunnen zelfs dan cataract veroorzaken, wanneer de dosis van iedere bestralingsserie op zich zelf in dit opzicht ongevaarlijk is, en ook indien er eenige jaren tusschen de verschillende serieën verlopen zijn.

V.

Voor de unilaterale functieproef van de nier biedt Maclean's ureumconcentratieproef eenige belangrijke voordeelen boven de z.g.n. kleurstofproeven.

VI.

Het is niet juist, elk geval van acute appendicitis, dat meer dan twee maal 24 uur oud is, conservatief te behandelen.

VII.

Onder genezing van de tuberculeuze meningitis mogelijk te maken, zorg men in de eerste plaats voor een vroegtijdige diagnose door nauwgezet liquoronderzoek.

